

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
500 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DIE PANKREASSAFTSEKRETION

Ein Beitrag zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse in neuerer Sicht
(bis 1963)

Jutta Steffen

geb. Beckendorf

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL

DIE PANKREASSAFTSEKRETION

Ein Beitrag zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse in neuerer Sicht
(bis 1963)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jutta Steffen
aus Hoya

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. M. M. FORELL
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 7. 1966

INHALTSANGABE

A. PHYSIOLOGIE DES PANKREAS	5
B. DIE BESTANDTEILE DES PANKREASSAFTES UND IHRE BEDEUTUNG	5
C. HISTOLOGIE UND HISTOCHEMIE DES PANKREAS	6
I. Enzyme	8
II. Elektrolyte	8
D. SEKRETIONSMECHANISMUS	9
I. Enzyme	9
II. Elektrolyte	11
E. SEKRETIONSSTEUERUNG	13
I. Hormonale Steuerung	14
a. Sekretin	14
b. Pankreozymin	17
c. Hypophysenvorderlappenhormone	19
d. Nebennierenrindenhormone	21
e. Thyroxin	23
f. Parathormon	24
g. Hypophysenhinterlappenhormon	24
h. Nebennierenmarkhormone	25
i. Glucagon	25
k. Insulin	26
l. Histamin	27
m. Serotonin	28
n. Enterogastron, Urogastron	29
o. Sexualhormone	29

II. Nervöse Steuerung	30
a. Zentrales Nervensystem	30
b. Autonomes Nervensystem	31
1. Parasympathicus	31
2. Sympathicus	35
3. Lokale Reflexbögen	36
III. Vaskuläre Steuerung	37
IV. Humorale Steuerung	39
a. Hormonal vermittelte Einflussnahme	39
1. Nahrungsaufnahme	39
2. Nahrungsmitteländerung	41
3. Scheinfütterung	41
4. Kohlehydrate	42
5. Eiweissstoffe	43
6. Fette und Fettsäuren	43
7. Wasser	44
8. Säuren	44
9. Galle und Gallensalze	45
10. Narkotika	46
b. Fermentativ vermittelte Einflussnahme	47
1. Sulfonamide	47
2. Diamox	47
c. Nervös vermittelte Einflussnahme	49
1. Parasympathomimetika	49
2. Parasympatholytika	49
3. Sympathomimetika	51
V. Der Einfluss von Sauerstoff auf die Pankreassaftsekretion	51
VI. Der Einfluss der Körpertemperatur auf die Pankreassaftsekretion	52
F. BEFÖRDERUNG DES SAFTES DURCH DAS GANGSYSTEM	53
LITERATURVERZEICHNIS	57

A. PHYSIOLOGIE DES PANKREAS

Die Bauchspeicheldrüse setzt sich aus zwei funktionell streng voneinander zu trennenden Zellgruppen zusammen, einer vorwiegend im Schwanzbereich lokalisierten inkretorischen und einer exkretorischen.

Auf die innersekretorisch aktiven Langerhans'schen Inseln mit ihrer Bedeutung für den Zuckerstoffwechsel kann hier nicht näher eingegangen werden; diese Arbeit soll ein zusammenfassender Beitrag zur äusseren Sekretion des Pankreas sein und einen kurzen Überblick über die vielfältige Beeinflussbarkeit von Beschaffenheit und Sekretionsmechanismus des Pankreassaftes geben.

B. DIE BESTANDTEILE DES PANKREASSAFTES UND IHRE BEDEUTUNG

Die Leistung des Pankreas in Bildung und Absonderung seines Sekretes ist ausserordentlich gross, sie beträgt unter physiologischen Bedingungen 1500 (3), 3000 (1), ja bis zu 4000 ml täglich (1, 9).

Dieser Saft ist farblos, klar, von geringer Viskosität, isotonisch mit dem Blut und zeigt bei deutlich alkalischer Reaktion -der pH beträgt im Durchschnitt 8,3 (77)- eine Gefrierpunktserniedrigung von -0,55 bis -0,65°C (83).

Seine Bestandteile lassen sich in zwei grosse Gruppen einordnen: Elektrolyte und aus Proteinen aufgebaute, stoffwechselaktive Fermente (9, 77, 83).

Es finden sich vornehmlich folgende Ionen: Na^+ , K^+ , HCO_3^- und Cl^- und in geringen Konzentrationen Ca^{++} , Zn^{++} , HPO_4^{--} und SO_4^{--} (77), wobei die Kationen Na und K in gleicher und Ca etwa in halber Menge pro ml vorhanden sind wie im Blut (9). Der Anionengehalt des Pankreassaftes bleibt auch unter veränderten Sekretionsbedingungen dadurch konstant, dass die Bikarbonatmenge umgekehrt proportional der Chlorionenkonzentration mit zunehmender Saftmenge ansteigt.

Diese Elektrolytkonstanz ist von entscheidender Bedeutung einmal für die Aktivierung besonders der Proteasen, zum andern für die Stabilisierung und Wirksamkeit auch der übrigen Pankreasfermente durch Schaffung und Bewahrung eines pH-Optimums (1).

Eine ganze Reihe von Bauchspeichelfermenten ist für die Aufschliessung der aufgenommenen Nahrungsbestandteile verantwortlich: Trypsin, Chymotrypsin, Kathepsin, Kallikrein, Nukleasen und Elastasen für die fermentative Spaltung von Eiweiss bis zu den Polypeptiden, Amylase für den Kohlehydratabbau und schliesslich Lipase zur Spaltung der Fette in Glycerin und Fettsäuren (83).

Die Pankreasproteasen liegen grösstenteils zunächst in einer inaktiven Form vor, was die Drüse vor der Selbstverdauung schützt, werden bis zum Übertritt ins Duodenum aktiviert und können erst dann ihre Wirksamkeit entfalten. Amylase und Lipase erscheinen bereits aktiviert im Pankreassaft.

C. HISTOLOGIE UND HISTOCHEMIE DES PANKREAS

Das Pankreas ist eine rein seröse Speicheldrüse mit vorwiegend tubulo-acinösen Endstücken, den Azini, die wegen ihrer wichtigen Aufgabe als hauptsächliche Sekretbildner auch Hauptstücke genannt werden. Sie sind verschieden gross, miteinander verwachsen oder durch einen dünnen Bindegewebsaum voneinander getrennt (85). Den Endstücken schliessen sich die Schaltstücke an, die vielfach mit einem Teil ihrer flachen Epithelzellen, den zentroazinären Zellen, noch in die Azinusrichtung eingestülpt sind. Sie setzen sich in die extralobulär gelegenen, mit Zylinderepithel ausgekleideten kleineren Ausführungsgänge fort, die sich zum ductus Wirsungi et Santorini sammeln (85).

Trotz charakteristischer Funktionsunterschiede der beiden Pankreaszelltypen Azinus- und Gangepithelzelle, auf die später näher eingegangen werden soll, ist ihnen die Grundstruktur gemeinsam:

Das Cytoplasma weist im wesentlichen keine Besonderheiten auf, wenn biochemisch auch Anhaltspunkte dafür bestehen, dass sich hier die Glykolyse vollzieht (86). In seinem lichtungsfernen, basalen Abschnitt befindet sich der Zellkern mit seinem Chromatingerüst, dem Sitz der Chromosomen, und dem Nukleolus. Die Kernmembran wird aus zwei Lamellen gebildet, die zwischen sich den perinukleären Raum einschliessen. Nahe dem Kern liegt das endoplas-

matische Retikulum, das sich aus zwei Elementen zusammensetzt: einem gewundenen System aus schlanken Bläschen, die miteinander in Verbindung stehen, und den daran befestigten Ribosomen, winzige Granula, an denen sich die Proteinsynthese vollziehen soll (86). Der Innenraum dieses Netzes hat zum perinukleären und wahrscheinlich auch zum extrazellulären Raum Verbindung (86). Der sog. Golgi-Apparat liegt in der apikalen Zellzone (8) und zeigt die für ihn kennzeichnenden paarigen Membranen, Vakuolen und Golgi-Granula. Er ist Ausdruck für die Sekretionsleistung der Zelle, denn es ist seine Aufgabe, anderwärts gebildete Substanzen zu speichern und zu konzentrieren (4). Die ausserdem im Cytoplasma befindlichen Mitochondrien sind Ort bedeutender biochemischer Enzymvorgänge wie Atmungskette, Zitronensäurezyklus, Adenosintriphosphatproduktion und Fettabbau (86) (Abb. 1).

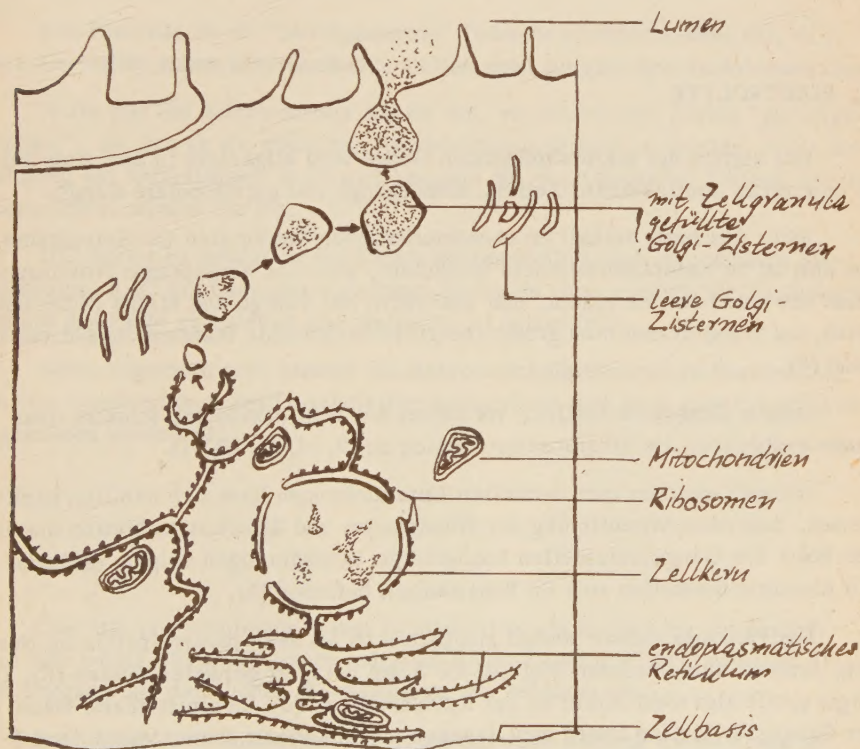


ABBILDUNG 1

Schema des submikroskopischen Aufbaus der Zelle (abgeändert nach P. Karlson)

I. ENZYME

Es gelang zu zeigen, dass in den Azinuszellen das endoplasmatische Retikulum als Sitz der Eiweissynthese besonders stark entwickelt ist, weswegen man annehmen darf, dass in diesen Zellen die überaus starke Enzymproduktion vor sich geht (86).

Diese Erkenntnis war mit Hilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen und auf Grund von Tierversuchen mit Äthionin, dem Äthylhomologen der essentiellen Aminosäure Methionin, möglich (3, 7). Denn dadurch, dass es sich an die Stelle dieses wichtigen Eiweissbausteines setzt, kommt es zum pathologischen Entgleiten der Eiweissynthese und an Zellen mit hohem Eiweissumsatz zu besonders schnellem Untergang - am Pankreas an den Azinuszellen (3, 7).

II. ELEKTROLYTE

Das System der sekretabführenden Gänge wird allgemein in drei Abschnitte unterteilt: zentroazinäre Zellen, Schaltgänge und extralobuläre Gänge.

Jeder Abschnitt enthält an charakteristischen Merkmalen ein Zytoplasma, das arm ist an endoplasmatischem Retikulum, was eine ausgeprägte Proteinsynthese unwahrscheinlich macht, und ausserdem nur wenige und kleine Mitochondrien, auf Grund dessen man grosse energieverbrauchende Prozesse ausschliessen kann (5).

Diesen Gangepithelzellen, vor allem den zentroazinären, schreibt man heute weitgehend die Bikarbonatproduktion zu (9, 10, 11, 14, 47).

Anhand von tierexperimentellen Untersuchungen liess sich nämlich nachweisen, dass nach Stimulierung der Flüssigkeits- und Bikarbonatsekretion durch Mecholyl die Gangepithelzellen hochgradige Veränderungen zeigen, während die Azinusepithelzellen sich im Ruhestadium befinden (3).

Das Pankreas enthält sowohl sympathische als auch parasympathische Nerven, letztere sind besonders eng um die Azini gelagert gefunden worden (6). Der Vagus greift also wohl direkt an der Azinuszelle an (6). In unmittelbarer Nähe der Gangepithelzellen lassen sich dagegen nur vereinzelt Nervenfasern darstellen, was wiederum gegen eine hohe Stoffwechselleistung in diesen Zellen zu sprechen scheint (5).

Die interlobulären Räume sind gleichfalls reich an markarmen Nerven, die

hier dicht neben den Arteriolen verlaufen. Unmittelbar benachbart liegen Axonenden und glatte Muskelfasern der Arteriolen, so dass man sie als funktionelle neurosomatische Synapse bezeichnen kann (6). Die Beschaffenheit des Axonendes scheint auf ein Vorhandensein von Noradrenalin hinzudeuten, was die Theorie, dass die Innervierung der Arteriolen allein vasokonstriktorisch ist, bestätigen dürfte (6).

D. SEKRETIONSMECHANISMUS

Das Pankreas ist als "hemisynchrone" Drüse bezeichnet worden (3), d.h. etwa die Hälfte seiner sezernierenden Zellen steht im gleichen Funktionsstadium.

Wirkt nun ein Sekretionsreiz auf sie ein, so werden alle Zellen "gleichgeschaltet", um den an sie gestellten Anforderungen gerecht zu werden. Nach Beendigung der Reiztätigkeit stellt sich langsam der physiologische Zustand der Hemisynchronie wieder ein (3).

Die Sekretion erfolgt in den Pankreasdrüsenzellen nach merokrinem Mechanismus, d.h. ein quantitativ geringer Teil wird ohne wesentliche Veränderungen aus der Zelle geschleusst und erscheint im Sekret (85).

Ganz allgemein sind Sekrete als Makromolekülkomplexe zu bezeichnen, die von verschiedenen Zellbestandteilen synthetisiert und dann vom Cytoplasma abgestossen werden (3).

I. ENZYME

Über die Enzymbildung in den Azinuszellen wusste man bis vor kurzem noch sehr wenig. Man vermutete lediglich einen Zusammenhang zwischen diesem Vorgang und dem hohen Eiweissumsatz des Pankreas (9).

Erst neuere Untersuchungen haben eine gewisse Klärung dieser Frage gebracht, wenn auch noch manches weiterer Forschungen bedarf.

Eine Azinusepithelzelle, die gerade ihr Sekret ins Lumen abgegeben hat, zeigt einen apikalen Anteil ohne Proenzymgranula und einen relativ schmalen

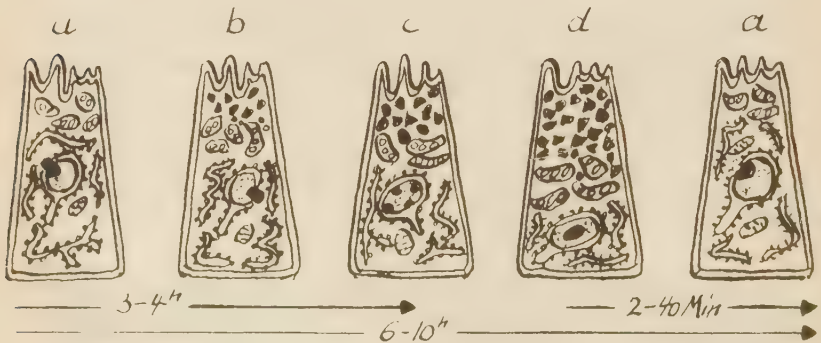
basalen Zellteil (9, Abb.2a).

Die Neubildung des Sekretes beginnt nun in diesem basalen, paranukleären Raum, dem endoplasmatischen Retikulum (3, 9). Der Nukleolus tritt an den Rand der Kernmembran, schleust Ribosenukleotide aus dem Kern hinaus und gibt so den Anstoss für Vorgänge an und in den Mitochondrien, die aufquellen, sich aneinanderreihen und sich langsam in die Mitte der Zelle schieben. Ihre Funktion besteht nun darin, durch Umwandlung von Adenosintriphosphat in Adenosindiphosphat Energie freizusetzen für die energieverbrauchenden Prozesse innerhalb des endoplasmatischen Retikulums (9), wo die Proteine, die ja die Bausteine der Enzyme darstellen, gebildet werden (8, Abb.2b).

Von dort gelangen sie in die osmiophilen Körperchen, den Golgi-Apparat, wo sie weiter verarbeitet, synthetisiert, kondensiert und in die Golgi-Granula eingebaut werden (8, Abb.2c).

Das Resultat dieser Vorgänge sind nun endlich die Zellgranula, die noch eine Weile im Golgi-Apparat verbleiben, bis sie von dort gegen den apikalen Teil der Zelle befördert werden. Hier werden sie gespeichert, bis ihre Ausschüttung ins Ganglumen erfolgt (Abb.2d).

Beim Durchtritt durch die Zellmembran werden sie von einer wasserlöslichen in eine fettlösliche Form gebracht, anschliessend vollzieht sich der umgekehrte Vorgang (9).



ABBILDUNGEN 2a - d

Schema der Sekretionsstufen in den Azinusepithelzellen (abgeändert nach V.Becker)

Im histologischen Bild der Azinuszelle spiegeln sich die verschiedenen Sekretionsstufen wider:

Im sogenannten Stapelstadium, während die Proenzymgranula im apikalen Anteil angereichert sind, ist diese lumennahe Zone deutlich verbreitert, das Azinulumen beinahe verstrichen, der Kern verhältnismässig klein und ganz an den Zellrand gedrängt (3).

Nach Ausschüttung der Proenzymgranula ins Gangsystem verschwindet die apikale Zone fast vollständig zugunsten einer Verbreiterung der Basalis. Der ganze Azinus ist etwas kleiner geworden (3).

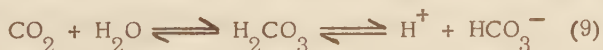
Die Granula sind im Lumen noch eine zeitlang als solche erhalten und auch durch Färbung nachweisbar, bis sie in das übrige Sekret eingeschmolzen werden (3).

II. ELEKTROLYTE

Die Bikarbonate des Pankreassaftes entstehen nach heute allgemein gültiger Ansicht in den zentroazinären Zellen und in den Epithelzellen der Schaltgänge (9, 10, 11, 14, 47), obwohl die These, dass auch die Azinusepithelzellen dafür verantwortlich sind, noch nicht endgültig widerlegt worden ist (9, 23).

Sie werden in diesen Zellen aus CO_2 gebildet, das zu etwa 80 % durch Oxydation entsteht und zu 20 % direkt aus dem Blut herüberdiffundiert (14).

An dem Kohlendioxyd vollzieht sich nun ausschliesslich unter dem Einfluss eines Enzyms, der Carboanhydrase, die Hydratation zu Kohlensäure, die dann wieder in Bikarbonat und Wasserstoff aufgespalten werden kann nach der Formel



Auf Grund von verschiedenen Untersuchungen und Überlegungen muss man sich den Mechanismus der Bikarbonatsekretion folgendermassen vorstellen:

Hat ein Sekretionsreiz die bikarbonatbildenden Zellen erreicht, so wird ein Sekret abgesondert, dessen Anionengehalt isotonisch dem des Blutes ist. Während diese Flüssigkeit nun das Gangsystem passiert, wird ihr Bikarbonat teilweise gegen das sich extraduktulär in den Blut- und Lymphbahnen (65) befindliche Chlor ausgetauscht (9, 10, 11, 13), und zwar hängt die Stärke dieses Vorganges von der Sekretmenge, der Länge des Weges durch die Gänge und vor allem der Gangoberfläche ab (9).

Der Übertritt der Bikarbonate aus dem Ganglumen ist dabei keine aktive Sekretionsleistung, sondern gleicht mehr einem Filtrationsvorgang (3).

Wie bereits angedeutet, sezerniert das Pankreas unter normalen Bedingungen 1,5 und mehr Liter spezifischer Verdauungsflüssigkeit pro Tag. Die hierfür notwendigen erheblichen Mengen wässriger Saftgrundlage leiten sich grösstenteils über die Epithelien des Gangsystems direkt aus der Blutbahn her. Dieser Übertritt ins Pankreasganglumen geht äusserst rasch vor sich, denn intravenös injiziertes radioaktives Natrium liess sich bereits nach 2 Minuten im Pankreassaft nachweisen (3).

Ein weiterer Hinweis für die enge Beziehung zur Blutflüssigkeit ist die stetige, sehr rasche Angleichung des osmotischen Druckes im Pankreassekret an Schwankungen dieses Druckes im benachbarten Kapillarblut (3).

Erreicht nun ein über den nervus vagus oder über Pankreozymin gesteuerter Reiz das Pankreas, so konnte nachgewiesen werden, dass die Blutflüssigkeit über die Azinusepithelzellen lediglich in der zur Ausschwemmung der Proenzymgranula erforderlichen Menge ins Ganglumen geleitet wird. Der Bauchspeichel erscheint unter diesen Bedingungen also eiweiss- und fermentreich, aber relativ flüssigkeitsarm - man spricht von Proteochylie (3, Abb.3a).

Nach Sekretinreiz tritt die Blutflüssigkeit unter Umgehung der Azinusepithelzellen unmittelbar durch die Gangepithelzellen hindurch, so dass man in dem unter diesen Umständen abgesonderten Pankreassaft nur wenige Enzyme findet.

Da unter Sekretin die Bikarbonatbildung und -abgabe erheblich steigt, muss zur Angleichung des osmotischen Druckes eine grössere Menge Blutflüssigkeit aus der Umgebung durch die Gangepithelien ins Lumen geschleusst werden. Es kommt zur sog. Hydrochylie (3) (Abb.3b).

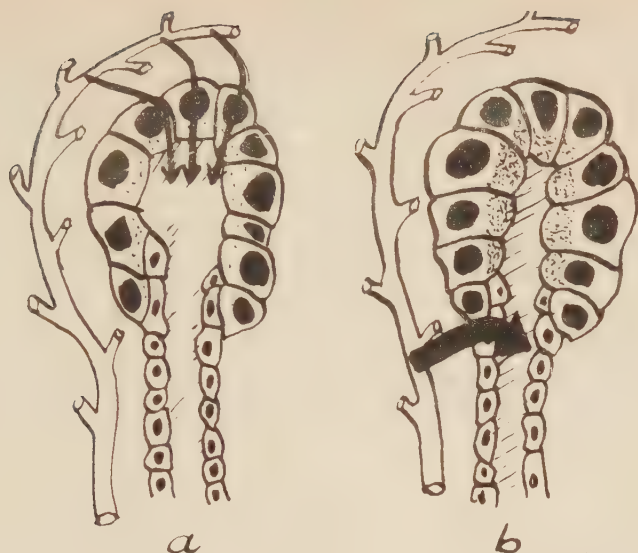


ABBILDUNG 3

Schema über den Weg der wässrigen Blutbestandteile nach verschiedenen Sekretionsreizen (nach V. Becker)

a. Proteochylie b. Hydrochylie

E. SEKRETIONSSTEUERUNG

Die Aufgabe des Pankreas liegt bekanntlich darin, ein für die im Darm vor sich gehende Aufschliessung und Verdauung der verschiedenen Nahrungsbestandteile geeignetes Sekret mit einem optimalen Verhältnis zwischen Enzymen und Bikarbonaten zur Verfügung zu stellen.

Im Hungerzustand besteht eine weitgehende Autonomie der Drüse in der Bereitung und Ausschüttung ihres Saftes (3).

Wird nun Nahrung aufgenommen, so setzt der mannigfach regulierbare Mechanismus einer Sekretionssteuerung ein.

Unter dem Überbegriff hormonaler (I), nervöser (II), vaskulärer (III) und humoraler (IV) Beeinflussung lassen sich diese Faktoren eingliedern. Ob einer dieser Gruppen eine besonders hohe physiologische Bedeutung zukommt, ist wohl kaum zu entscheiden, denn alle Regelmechanismen sind in ihrer Wirkungsweise derart miteinander verzahnt, dass in situ keiner isoliert tätig sein dürfte.

I. HORMONALE STEUERUNG

a. Sekretin

Von den die Pankreassekretion steuernden Hormonen ist das Sekretin das wichtigste und zugleich das am längsten bekannte. Es wird zu den "stillen" Hormonen gezählt, weil es ebenso wie das Pankreas selbst still und unauffällig tätig ist (25).

In den letzten Jahren des 19. Jahrhunderts war man allgemein der Ansicht, dass die Bauchspeicheldrüse nur auf nervösem Wege gesteuert würde, wenn auch damals schon durch Versuche fundierte Zweifel an dieser Theorie bestanden (9, 16, 23), die hauptsächlich von dem russischen Forscher Pavlov und seinen Schülern vertreten wurde.

Das Jahr 1902 brachte dann die grosse Wende, als Bayliss und Starling dieser These ihre eigene entgegensetzten, in der sie jeden nervösen Einfluss in der Pankreassekretionssteuerung energisch ablehnten und statt dessen einem durch saure Magensäfte in der Duodenalschleimhaut zur Ausschüttung gebrachten Stoff, dem Sekretin, die alleinige sekretionsauslösende Bedeutung beimassen (19).

Sie gaben eine genaue physikalisch-chemische Definition ihrer Substanz: Sekretin entsteht durch Hydrolyse aus einer Vorstufe, es ist kein Ferment, widersteht dem Kochen in saurer und alkalischer Lösung, wird aber durch aktiven Pankreassaft, Oxydationsmittel sowie die meisten Metallsalze zerstört. Aus seiner wässrigen Lösung fällt es durch Alkohol, Äther und Gerbsäure aus (19).

Mit der Erforschung von Sekretin, das als erstes Hormon entdeckt wurde, eröffnete sich zugleich ein ganz neues Gebiet; die Endokrinologie.

Die Ergebnisse von Bayliss und Starling wurden durch nachfolgende Untersuchungen immer wieder bestätigt, jedoch liess sich die radikale Ablehnung nervöser Regulierung nicht halten, so dass nach Rehabilitierung von Pavlov und seinen wissenschaftlichen Arbeiten beide Theorien gleichberechtigt nebeneinanderstanden (16),

Die aus der Duodenalmucosa gewonnene, zunächst als Sekretin bezeichnete Substanz war in Wirklichkeit ein Sekretinkomplex mit folgenden 5 Hormonbestandteilen: dem eigentlichen Sekretin, Pankreozymin (s.u.), Hepatokrinin, das die Bildung eines wässrigen Galleflusses bewirkt, Cholecystokinin, das die Kontraktion und Entleerung der Gallenblase verursacht, und Enteroocrinin, das den Fluss des succus entericus stimuliert (17).

Nicht alle diese Hormone konnten bisher rein dargestellt werden, und auch das Sekretin hatte anfangs durch Verunreinigungen bedingte Nebenwirkungen wie Hypotension (Histaminbeimengung), Hypoglykämie, Gallenblasenaffektion (Cholecystokinin) (17) und Steigerung des Bilirubingehaltes der Galle (22).

Es galt nun, diese Nebenwirkungen zu beseitigen unter Erhaltung der eigentlichen Sekretineigenschaft, und im Laufe der Zeit erschienen auch eine ganze Anzahl von Sekretinpräparaten auf dem Markt, die sich in Zusammensetzung und Wirkungsweise mehr oder weniger voneinander unterschieden.

Das Sekretin von Greenward und Ivy (1938) ist seiner Struktur nach kein Polypeptid wie die meisten andern; seine intravenöse Applikation hat eine mässige Wasser- und Bikarbonatausschüttung zur Folge bei gleichzeitiger milder Stimulierung des Eiweiss- und Enzymflusses (22).

1943 entwickelten Harper und Raper ein Sekretinpräparat, das die Wasser- und Bikarbonatsekretion stark anregte, aber auch erhebliche Nebenwirkungen auslöste wie eine Beeinträchtigung der Atmung, die Vermehrung von Enzymen im Pankreassaft und der Bilirubinmenge und -konzentration in der Galle (22).

Ein von Anfang an wenig Nebenwirkungen verursachendes Sekretinpräparat war ein 1937 von Agren und Hammersten in kristalliner Form hergestelltes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 5600 (22). Es wurde 1962 von Jorpes und Mutt durch Extraktion mit Methanol, Chromatographie und mittels einer Verteilerbatterie noch weiter gereinigt, und es ist folgendermassen von ihnen charakterisiert worden:

Dieses Polypeptid setzt sich aus einer Reihe von Aminosäuren zusammen, in der Tryptophan, Tyrosin, Prolin, Cystin, Methionin, Isoleucin -vielleicht auch Histidin und Lysin- fehlen und deren Sequenz bekannt ist. Es besitzt eine Aktivität von 20 000 klinischen Einheiten; 1 mg dieser Substanz stimuliert das Pankreas zur Sekretion von 40 l einer 0,1 n Bikarbonatlösung (21).

Untersuchungen und Analysen der Schleimhaut des Verdauungstraktes haben ergeben, dass Sekretin in geringen Mengen im Pylorus und im gesamten Dünndarm bis zum Ileum produziert wird (23); von physiologischer Bedeutung für die Sekretinbildung sind allerdings in erster Linie die Epithelzellen des ma-

genwärts gelegenen Abschnittes der Duodenalschleimhaut (23), die das Hormon nach dem Übertritt von Wasser, Fettsäuren, Peptonen und bestimmten Aminosäuren ins Duodenum in unterschiedlich grossen Mengen zur Ausschüttung bringen.

Seit der Entdeckung des Sekretin hält man allgemein die Salzsäure des Magens für das wichtigste Stimulans der Sekretinsekretion (23).

Nachdem das Sekretin nun ins Duodenum abgesondert ist, gelangt es durch Diffusionsvorgänge in das Gefässsystem und über den Blutweg zum Pankreas, wo es an den Gangepithelzellen, vor allem den zentroazinären Zellen, angreift und dort seine hydrokinetische Wirksamkeit entfaltet (23), d.h. die Drüse zur Bildung und Ausschüttung eines Sekretes anregt, das arm an Enzymen, aber reich an Wasser und anorganischen Substanzen ist.

Die Steigerung der Enzyme im Pankreassaft unmittelbar nach Einsetzen der Sekretinwirkung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die vorher gespeicherten Enzyme durch das Hormon "ausgewaschen" werden, ohne dass diesem Vorgang eine vermehrte Enzymneubildung parallel liefе (20, 24). Denn bei Fortdauern der Stimulierung durch Sekretin sind im Pankreassaft nur noch die Fermente enthalten, die auch ohne übergeordneten Reiz spontan und kontinuierlich abgesondert werden (18).

So steigt unter dem Einfluss von Sekretin die Pankreassaftmenge umgekehrt proportional der Enzymmenge (24) -je mehr die Drüse zur Tätigkeit angeregt wird, desto mehr wird die üblich vorhandene Enzymmenge verdünnt- aber direkt proportional der Bikarbonatmenge, da ja die anorganischen Substanzen in gleichem Masse wie die Flüssigkeitsmenge durch Sekretin verstärkt ins Gangsystem sezerniert werden.

Das Sekretin kann wie o. a. nur über das Ferment Carboanhydrase, das für die Hydratation von CO_2 in den zentroazinären Zellen unerlässlich ist, wirksam werden (18). Bei Hemmung dieses Fermentes z.B. durch Diamox kommt es trotz Vorhandensein von Sekretin zu einer starken Störung der hydrokinetischen Tätigkeit der Drüse (12 s. u.).

Untersuchungen mit intravenös verabfolgtem Sekretin haben ergeben, dass die Substanz die Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse derart steigert, dass die produzierte Saftmenge immer dem Logarithmus der injizierten Hormonmenge direkt proportional ist (18). Höhere Sekretindosen bewirken also eine vermehrte Saftmenge und Bikarbonatausschüttung.

Diese Steigerung ist aber nicht beliebig fortzusetzen, sondern erfolgt nur bis zu einem Grenzwert. Ist dieses Maximum erreicht, so haben weitere Sekre-

tingaben einen Abfall von Bikarbonat und Saftmenge unabhängig voneinander zur Folge. Dieser gegenteilige Effekt übermaximaler Sekretindosen könnte durch eine Hemmwirkung des Hormones oder eines vielleicht vorhandenen Nebenproduktes bedingt sein (12).

Dass die Drüse nur bis zu einem gewissen Grad fähig ist, auf sekretionsfördernde Reize zu antworten, lässt sich aber auch ganz einfach dadurch erklären, dass zu dem Zeitpunkt, an dem die obere Grenze ihrer Variationsbreite erreicht ist, alle sezernierenden Teilchen voll beschäftigt sind. So kann aus weiterer Beanspruchung nur die Erschöpfung des Organs resultieren (12).

Die Dauer der Sekretinwirksamkeit ist abhängig von der injizierten Hormonmenge einerseits und der Menge und Aktivität der sekretinhemmenden Substanzen andererseits.

Im Blut wird das Hormon wahrscheinlich durch einen Inhibitor mit Enzymcharakter (18), eine Sekretinase (23), ausgeschaltet. Aufbau und Wirkungsweise dieser Substanz sind aber noch nicht bekannt.

Die Inaktivierung von Sekretin durch Verdauungssäfte -Magen- und Pankreassaft machen es völlig unwirksam, aus diesem Grunde ist eine orale Sekretinverabfolgung auch ohne jeden Nutzen- wird vermutlich von proteolytischen Fermenten vollzogen. Es sind in diesem Zusammenhang Pepsin und Aminopeptidasen als verantwortlich diskutiert worden, aber in diesem Punkt stehen sich noch widersprüchliche Meinungen gegenüber (23).

In der Klinik hat Sekretin grosse Bedeutung erlangt durch den Sekretintest, in dem mittels eines bis ins Duodenum reichenden Schlauches das nach Sekretinreiz abgesonderte Pankreassekret abgesaugt und damit fraktionierten Untersuchungen zugänglich wird (20).

b. Pankreozymin

In den ersten vier Jahrzehnten dieses Jahrhunderts hatte man sich weitgehend mit dem wissenschaftlich allgemein anerkannten Dualismus in der Pankreassekretionssteuerung zufriedengegeben, dass einerseits Sekretin für die Wasser- und Bikarbonatausschüttung und andererseits der Vagus allein für die Enzymsekretion verantwortlich zu machen sei (16).

Die Beobachtung aber, dass der Übertritt von bestimmten Nahrungsmitteln ins Duodenum ebenfalls einen starken Enzymanstieg im Pankreassaft zur Folge hatte, der nicht auf einer Sekretinwirkung beruhte und auch noch nach Durchtrennung sämtlicher zum Pankreas führender Nervenäste weiterbestand, brachte Har-

per und seine Mitarbeiter auf die Spur einer zusätzlichen pankreotropen Substanz aus der Duodenalschleimhaut.

Nach Modifizierung der für die Sekretengewinnung üblichen Extraktionsmethoden sowie nach Herauslösung des Sekretins blieb auch tatsächlich ein Stoff übrig, den er Pankreozymin nannte und der nach intravenöser Applikation die Enzymausschüttung des Pankreas stark zu steigern vermochte, ohne dass die Saftmenge dabei wesentlich verändert wurde (16).

Die Wirkungsweise des Pankreozymin war auch bei längerer Gabe dem eingehend studierten Vaguseffekt sehr ähnlich; Pankreozymin hatte die Einschmelzung der Azinuszellgranula zu einem an Enzym reichhaltigen Sekret zur Folge (16).

Der einzige Unterschied zwischen dem nervösen und dem hormonalen Stimulationsmechanismus bestand darin, dass Pankreozymin auch nach Ausschalten der nervi vagi durch Atropin weiterhin wirksam blieb (16).

Ebenso wie Sekretin hat auch Pankreozymin einen eiweissähnlichen Aufbau. Während Sekretin aber durch physikalisch-chemische Verfahren verhältnismässig leicht in eine Form gebracht werden kann, die wenig Nebenwirkungen verursacht, ist die Reindarstellung des Pankreozymin mit grösseren Schwierigkeiten verbunden (16).

Jorpes und Mutt gelang es, das Hormon von Stoffen zu trennen, die die Motilität der intestinalen Muskulatur stimulieren (16). Greenward und Ivy konnten dem Pankreozymin das Cholecystokinin entziehen, dessen Wirkung am engsten mit der des Pankreozymins verknüpft ist, und das als "treuer Begleiter" des letztgenannten Hormones bezeichnet worden ist (25).

Gebildet wird Pankreozymin ebenso wie Sekretin in der Mucosa des oberen Duodenalabschnittes und von dort beim Übertritt von Nahrungsstoffen in das Duodenum ins Lumen abgegeben.

Diesen Vorgang stimulieren besonders ausgeprägt Peptone und Aminosäuren, weniger kräftig, aber länger anhaltend Fette und Seifen und schliesslich Wasser und Salzsäure nur geringfügig (16).

Auf dem Blutweg erreicht auch Pankreozymin die Bauchspeicheldrüse und greift im Gegensatz zu Sekretin an den Azinusepithelzellen an, wo es nun seinerseits ekbolisch aktiv wird (23), d.h. es fördert die Bereitung und Ausschüttung eines viskösen Sekretes mit geringem Gehalt an anorganischen Substanzen, aber einem hohen Prozentsatz an aus organischen Bestandteilen sich zusammensetzenden Enzymen (77).

Welche Vorgänge im Zellinnern dabei zwischengeschaltet werden, ist bis jetzt noch unbekannt; man weiss nur, dass die Carboanhydrase für die Stimulierung der Enzymausschüttung ohne Bedeutung ist.

Die Fermente, die nach dem Wirksamwerden von Pankreozymin abgesondert werden, sind vor allem Amylase, Lipase und Trypsinogen, die inaktive Vorstufe des Trypsins - nicht aber die alkalische Phosphatase. Dieses Ferment nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als es wahrscheinlich wie die Bikarbonate in den zentroazinären Zellen gebildet wird und deshalb dem Einfluss des Pankreozymin nicht zugänglich ist (24).

Der Wirkungsgrad ist direkt abhängig von dem Logarithmus der stimulatorisch tätigen Pankreozyminmenge (24). Die Wirkungsdauer ist kürzer als die des Sekretins und wie bei diesem Hormon die Resultate aus aktiver Substratmenge und dem Einfluss der speziell das Pankreozymin angreifenden Inhibitoren, die im Blut (18) und wohl auch im Pankreassaft als nicht näher definierbare proteolytische Enzyme tätig sind.

Aus o.a. Daten wird deutlich, dass die hydrokinetische Tätigkeit des Pankreas, nämlich die Bildung und Ausschüttung eines flüssigkeits- und bikarbonatreichen Sekretes allein hormonal durch Sekretin gesteuert wird, während zwei verschiedene Stimulationsmechanismen, ein hormonaler und ein nervöser, verkörpert durch Pankreozymin und den Vagus, am Pankreas ekbolisch angreifen und die Drüse gemeinsam zu einer Steigerung ihrer Enzymproduktion befähigen (17, 18).

c. Die Hormone des Hypophysenvorderlappens

Schon seit langer Zeit weiss man, dass Beziehungen zwischen den Hypophysenvorderlappenhormonen und der exokrinen Pankreasfunktion bestehen; wie eng sie allerdings sind und welche Bedeutung diese Hormone tatsächlich für die Steuerung der Pankreassaftsekretion haben, ist noch weitgehend unbekannt (9).

Anhand von Tierversuchen hat man die Auswirkungen einer Hypophysektomie auf die exokrine Pankreasfunktion zu klären versucht.

Es zeigt sich, dass dieser Eingriff eine erhebliche Minderung der Enzymsekretion sowie einen durch Atrophie (17) bedingten starken Gewichtsverlust (29) der Drüse und eine Abnahme der Azinuszellgrösse, der Zellgranula und des cytoplasmatischen Retikulums nach sich zieht (29).

Daraus geht hervor, dass die intakte Verbindung zwischen Hypophyse und Pankreas für die normale Funktion der Drüse unerlässlich ist.

Andererseits konnte festgestellt werden, dass die intravenöse Verabreichung von ACTH sich sowohl in einer Herabsetzung der Saft- und Bikarbonatmenge des Pankreas auswirkt, was in einer pankreatitisähnlichen Umgestaltung der Gang-epithelzellen begründet liegt (9, 10, 17, 28), als auch in einer starken Minderung der Enzymmenge manifestiert (9, 17, 28). In Tierexperimenten und postmortalen Untersuchungen am menschlichen Pankreas fand man als Erklärung dafür pathologische Veränderungen der Azinusepithelzellen.

Manche Autoren stellten die Veränderungen am Gangsystem mit dem daraus resultierenden Abfall von Sekret- und Bikarbonatmenge in den Vordergrund, oder es wurde nur eine verminderte Enzymmenge im Saft beobachtet (3, 10, 11, 33). Wahrscheinlich handelt es sich in diesen Fällen um weniger fortgeschrittene Krankheitsstadien.

Diese Versuchsergebnisse deuten nun im Gegensatz zu den an hypophysektomierten Tieren gewonnenen darauf hin, dass die Hypophyse einen schädigenden Einfluss auf das Pankreas ausüben kann.

Ob diese Widersprüche tatsächlich oder aber nur scheinbar vorhanden sind, lässt sich zur Zeit kaum entscheiden. Als Erklärung für diese Diskrepanz könnte man sich verschiedene Gründe vorstellen:

ACTH ist nur in winzigen Dosen für die Aufrechterhaltung einer normalen Pankreasfunktion unbedingt notwendig; gesteigerte Mengen dieser Substanz wirken sich schädigend auf die Physiologie der Drüse aus.

Möglich wäre auch, dass nicht das ACTH, sondern ein anderes Produkt des Hypophysenvorderlappens nötig ist für eine regelrechte Pankreasfunktion; z. B. das STH, denn nach Hypophysektomie auftretende Schäden konnten durch dieses Hormon zusammen mit einigen anderen zum grössten Teil behoben werden (29).

Vielleicht sind aber auch ganz andere Geschehnisse in die Beeinflussung des Pankreas durch die Hypophyse verwickelt. So ist es verständlich, dass bis zur endgültigen Klärung dieses Problems noch weitere Untersuchungen erforderlich sind.

Es hat sich gezeigt, dass die Erscheinungen, die durch Hypophysektomie am Pankreas ausgelöst werden, weitgehend mit Nebennierenrindenhormonen ausgeglichen werden können. Da die Mangelerscheinungen ausserdem den durch mangelnde Nebennierenrindentätigkeit ausgelösten sehr ähnlich sind, darf man wohl annehmen, dass der Hypophysenvorderlappen die Bauchspeicheldrüse unter Zwischenschaltung der Nebennierenrinde beeinflusst (9, 10, 17, 28, 47, 81).

d. Die Nebennierenrindenhormone

Die Hormone der Nebennierenrinde sind für den tierischen wie auch den menschlichen Organismus von grösster Wichtigkeit, denn sie steigern die Glucogenese, das ist die Glucose- und daraus die Glykogenneubildung vor allem aus Proteinen bei gleichzeitiger Hemmung des Aminosäureeinbaus in die Proteine, und sie sind von grossem Einfluss auf den Elektrolythaushalt des Organismus dadurch, dass sie die Ausscheidung von Kalium und Phosphat fördern und die Retention von Natrium in der Zelle bewirken.

Aus diesen Fakten wird deutlich, dass die Hormone der Nebennierenrinde auch die Pankreassaftsekretion zu formen vermögen und zwar sowohl mit ihrer glucocorticoiden Komponente, die sich auf die Enzymausschüttung auswirken wird, als auch mit ihrem mineralocorticoiden Anteil, der eine Veränderung der Wasser- und Bikarbonatsekretion auslösen wird.

Zur Untersuchung der Steroidmangelerscheinungen am Pankreas hat man im Tierversuch die totale Extirpation der Nebennierenrinden vorgenommen (17, 81). Die Folgeerscheinung war ein Schwund des exkretorischen Pankreasparenchyms mit daraus resultierendem erheblichem Absinken der Enzymproduktion in der Drüse (17, 81).

Gleichzeitige Cortisolsubstitution konnte diese Erscheinungen am Pankreas fast völlig rückgängig machen, was darauf hindeutet, dass Cortisol für die Funktionstüchtigkeit des Pankreas von Bedeutung ist (81).

Die Ursache der bei Cortisolausfall beobachteten Abnahme der Enzymproduktion beruht wahrscheinlich auf einer Störung des in den Azinusepithelzellen stattfindenden Proteinstoffwechsels.

Am Menschen und im Tierversuch sind zahlreiche Erfahrungen mit zusätzlichen Cortisolgaben bei funktionstüchtigen Nebennieren gewonnen worden (9, 10, 11, 17, 28, 47, 65, 81).

Man fand als Folge von intravenös gegebenem Cortisol eine pankreatitisähnliche Veränderung der Drüse (10, 11) mit ödematöser Aufquellung des Gangsystems und einem darin begründeten Abfall von Saft und Bikarbonatmenge (10, 11, 17).

Ähnlich durchgeführte Untersuchungen ergaben nur eine Minderung der in die abführenden Gänge sezernierten Enzymmenge (17, 33), oder es konnte eine Abnahme sowohl der Saft- und Bikarbonatmenge als auch der Enzymquantität festgestellt werden (9, 28, 65).

Andererseits zeigten hoch dosierte Cortisolsubstitutionen eine vermehrte Produktion (81) und eine Anreicherung (47) von Enzymen in den Pankreasdrüsenzellen.

So widersprüchlich diese verschiedenen Untersuchungsergebnisse scheinen mögen, kann man sie doch zusammenhängend verstehen, wenn man sich die Beeinflussung der Pankreassaftsekretion durch Cortisol folgendermassen vorstellt:

Das Nebennierenrindenhormon greift primär die Gangepithelzellen an und verändert sie dahingehend, dass sie ödematös anschwellen und aufquellen. Daraus ergibt sich nun eine mangelhafte Bikarbonatbereitung in den Gangepithelzellen, was seinerseits eine verminderte Bikarbonat- und Flüssigkeitssekretion zur Folge haben muss (10, 11, 17).

Die Verplumpung der Gangepithelzellen bewirkt aber nun auch eine Verengung der Gänge und eine Verkleinerung des Ganglumens, woraus zwangsläufig eine Stauung des gesamten sich in den Gängen befindlichen Sekretes resultiert bis zu ihrem Anfang an den zentroazinaräen Zellen (47).

Diese müssen jetzt praktisch gegen einen durch die Stauung hervorgerufenen extrazellulären Überdruck sezernieren, was sicher nur begrenzt lange möglich ist. So kommt es bald auch an den Orten der Fermentproduktion zu Veränderungen, die sich in einer verminderten Enzymsekretion ins Ganglumen, zugleich aber auch in einer durch die Druckerhöhung bedingten Anstauung der Fermente im Innern der Zelle äussert (81, 47). Zu diesem Zeitpunkt sind die Pankreasfermente auch im Blut vermehrt nachweisbar (81).

Bald wird jedoch auch die Fermentproduktion gehemmt, so dass das unter diesen Umständen abgegebene Pankreassekret (17, 33) eine Minderung sowohl seines Volumens als auch seines Bikarbonat- und Enzymgehaltes aufweist (9, 28, 65).

Corticosteron tritt in seiner Bedeutung als pankreotrope Substanz sicher hinter dem Cortisol zurück. Allerdings konnte es zusammen mit dem somatotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens (STH) und Thyroxin eine Besserung der nach Hypophysektomie auftretenden Pankreasfunktionsschwäche herbeiführen (29), wodurch sich die Vermutung bestätigte, dass der Hypophysenvorderlappen das Pankreas über die Nebennierenrinde stimuliert.

Über die Beeinflussung der Pankreassaftsekretion durch Cortison finden sich einander widersprechende Angaben. Einerseits spricht man dieser Substanz eine ähnliche Bedeutung zu wie dem Cortisol (47, 81), andererseits meint man, sie habe keinen nennenswerten Einfluss auf die exokrine Bauchspeicheldrüsenfunktion (18, 31, 32).

An ganz jungen saugenden Ratten wurde die Beobachtung gemacht, dass unter Cortisonsubstitution das Pankreasgewicht anstieg bei gleichzeitiger Vermehrung

lung des Cytoplasmas, des Nukleolarvolumens und der Zymogengranula, während die basophile Zellzone sich abflachte. Ausserdem fand man gehäuft Mitosen im Azinusbereich (30).

Diese Erscheinungen führten zu der Vermutung, dass das Cortison die Ausreifung der Pankreaszellen beschleunige; im voll entwickelten Organ sei dieses Nebennierenrindenhormon dann so gut wie wirkungslos (30).

Es ist verschiedentlich beschrieben worden, dass sich die Anwendung von Nebennierenrindenhormonen bei akuter und chronischer Pankreatitis dadurch gut bewährt habe, dass über die Herabsetzung der Sekretionsleistung die Drüse geschont und damit bessere Voraussetzungen für ihre Erholung geschaffen würden.

Es ist allerdings anzuzweifeln, dass es sich dabei um eine echte Regeneration des Pankreasparenchyms handelt; denn sollten die Nebennierensterioide tatsächlich eine Organstörung auslösen, so dürfte das die Situation der ohnehin schon geschädigten Drüse kaum verbessern, es sei denn, die degenerativen Erscheinungen seien reversibel, so dass nach Ausschaltung der abnormen Reizzustände innerhalb der Pankreaszellen eine restitutio ad integrum erfolgen könnte.

Da die Nebennierenrindenhormone therapeutisch hauptsächlich gegen hyperergische Reaktionen eingesetzt werden, hat man versucht, die dabei unerwünschten Auswirkungen dieser Substanzen auf den Elektrolythaushalt des Körpers zu beseitigen und die reinen Glucocorticoide Prednison und Prednisolon entwickelt (83).

Die Untersuchung dieser beiden Substanzen im Hinblick auf die Pankreassaftsekretion zeigte, dass Prednisolon einen Abfall von Saft-, Bikarbonat- und Enzymmenge bewirkt, ähnlich wie Cortisol, während Prednison die Sekretionsvorgänge in der Drüse unbeeinflusst lässt (83).

e. Thyroxin

Schon im Jahre 1917 hat man physiologische Zusammenhänge zwischen der Schilddrüse und dem Pankreas vermutet, weil die Extirpation der Thyreoidea eine Atrophie des Pankreasparenchyms nach sich zog (47).

Später wurden diese Versuche wiederholt; man fand eine charakteristische Abnahme der Enzyme, besonders der Amylasenmenge und -aktivität (17, 37, 47).

Diese Ergebnisse glichen in hohem Masse denen, die man bei Hypophysen-ausfall am Pankreas beobachtet hatte, und so folgerte man, dass die Hypophyse die Pankreassaftsekretion ausser über die Nebennierenrindenhormone mittelbar über Thyroxin stimuliert (47).

Allerdings ist dieses Hormon nicht imstande, die hypophysär bedingten Ausfallserscheinungen am Pankreas allein auszugleichen, sondern nur in Gegenwart von STH und des Corticosterons, was wiederum zeigt, wie eng und voneinander abhängig die drei innersekretorisch tätigen Drüsen Hypophyse, Nebennierenrinde und Schilddrüse in der Steuerung der Pankreassaftsekretion zusammenwirken (47).

f. Parathormon

Über den Einfluss der Nebenschilddrüse auf die exkretorische Pankreastätigkeit ist bis jetzt kaum Näheres bekannt.

Die Extirpation dieses Organs zusammen mit der glandula thyreoidea ergab eine Beeinträchtigung der Enzymproduktion und -aktivität.

Es ist jedoch fraglich, ob es sich dabei um Parathormonmangelerscheinungen und nicht vielmehr allein um Veränderungen handelt, die in dem Fehlen des Stimulans Thyroxin ihre Erklärung finden (17).

Calcium-Ionen beschleunigen bekanntlich die Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin (89).

So wäre es denkbar, dass ein Zusammenhang besteht zwischen Hyperparathyreoidismus und Pankreatitis dadurch, dass das vermehrt gebildete Calcium innerhalb der Bauchspeicheldrüse in gesteigertem Masse aktives Trypsin entstehen lässt, das nun seinerseits die krankhafte Veränderung des Pankreas bewirken kann (89).

g. Hypophysenhinterlappenhormon

Das Hormon der Neurohypophyse mit seinen vasopressorischen und adiuretischen Komponenten ist sicher bedeutsam für die Pankreassaftsekretion, denn es vermag die Saftmenge herabzusetzen und gleichzeitig die organischen wie auch anorganischen Bestandteile im Pankreassekret zu steigern, einerlei, durch welche Agentien die Sekretionstätigkeit der Drüse vorher angeregt worden war (34).

Da die Wirkung des neurohypophysären Hormones auch nach Blockierung seines vasopressorischen Anteils unverändert weiterbestand, und ausserdem dabei kein geringerer Blutabstrom am Pankreas beobachtet werden konnte, ist mit grösser Wahrscheinlichkeit nur die adiuretische Komponente des Hormons für die Veränderung der Pankreassaftsekretion verantwortlich zu machen (34).

h. Die Hormone des Nebennierenmarkes

Von den beiden im Nebennierenmark gebildeten Substanzen tritt das Nor-epinephrin (Noradrenalinchlorid) quantitativ sicher hinter dem Epinephrin (Adrenalinchlorid) zurück, und da es physiologischerweise an den sympathischen Nervenendigungen freigesetzt wird, hat es auch kaum eine Bedeutung für die Pankreasssekretionssteuerung (33).

Man ist sich heute weitgehend darüber einig, dass Adrenalin die Pankreassekretion insgesamt hemmt, und zwar sowohl die Saft- und Bikarbonat-, als auch die Enzymausscheidung (9, 17, 33). Über den dabei ausgelösten Wirkungsmechanismus bestehen jedoch noch unterschiedliche Ansichten.

Adrenalin setzt bekanntlich die Magenmotilität herab und verzögert dadurch den Übertritt des Mageninhaltes ins Duodenum; es wäre denkbar, dass es dadurch die Sekretin- und Pankreozyminausschüttung und folglich auch die Pankreassaftsekretion einschränkt (33).

Da Adrenalin ausserdem die Weiterleitung von Nervenimpulsen in den cholinergischen sympathischen und parasympathischen Ganglien retardiert, könnte die Herabsetzung der Enzymproduktion und -sekretion auch auf diese Weise zustande kommen (33).

Es bestehen auch Hinweise dafür, dass Adrenalin die Stoffwechselvorgänge im Pankreas lokal angreift, dass es also in den zentroazinarren Zellen und in den Azinusepithelzellen die Produktion von Enzymen und Bikarbonaten, vielleicht auch nur die Sekretion dieser Substanzen ins Ganglumen, blockiert (33).

Am weitesten verbreitet ist jedoch die Vorstellung, dass Adrenalin über seine Haupteigenschaft, einer ausgeprägten Vasokonstriktion, am Pankreas wirksam wird, und dass es durch die daraus resultierende verminderte Blutzufuhr zum Pankreas zu einer herabgesetzten Bikarbonat- und Enzymproduktion und somit auch zu einer reduzierten Ausschüttung kommt (9, 17, 33).

i. Glucagon

In der Frage, ob überhaupt und auf welche Weise die Pankreastätigkeit durch Glucagon beeinflusst wird, stehen sich widersprechende Anschauungen gegenüber.

Aus Versuchen, die mit mittleren und hohen Dosen intravenös applizierten Glucagons an Hunden vorgenommen wurden, gingeindeutig hervor, dass Glucagon am Pankreas eine dreifache Sekretionsveränderung auszulösen imstande ist; zunächst wurde die Sekretmenge vorübergehend vermehrt, dann deutlich und lang-

anhaltend vermindert, und schliesslich kehrte sie zu ihrem Ausgangswert zurück (9, 17, 36).

Es war dabei gleichgültig, ob die Sekretion spontan erfolgte, oder ob sie vorher mittels Sekretin oder Insulin stimuliert worden war.

Der Mechanismus dieser Geschehnisse ist noch grösstenteils unbekannt. Es wurden eine durch das Glucagon bedingte arterio-venöse Blutzuckerdifferenz oder die vasokonstriktorische Nebenwirkung des Glucagons als Ursachen diskutiert (36).

Wahrscheinlicher ist jedoch die Annahme, dass es nach der Injektion von Glucagon zu einer gegenregulatorischen Ausschüttung von Insulin kommt, und dass das Zusammenspiel dieser beiden Produkte des inkretorischen Pankreasanteils die Veränderungen in der Pankreassaftsekretion auslöst (36).

Im Gegensatz dazu erbrachten am Menschen durchgeführte Untersuchungen mit intravenös verabreichtem Glucagon und die dadurch hervorgerufene Hyperglykämie keine wesentliche Änderung der drei Grössen Sekret-, Bikarbonat- und Enzymmenge (9, 17, 35).

Es zeigte sich lediglich ein Abfall der Blutamylase umgekehrt proportional dem Blutzuckeranstieg, was aber wahrscheinlich auf extrapankreatische Ursachen zurückzuführen ist (35).

k. Insulin

Über die Wirkung des zweiten in den Langerhans'schen Inseln gebildeten Hormons, des Insulin, auf die Pankreassaftsekretion sowie über die Art dieser Beeinflussung besteht in der Wissenschaft weitgehend Übereinstimmung (33, 35, 38, 40).

Das Insulin greift nicht an der Bauchspeicheldrüse selbst an, sondern wirkt parasympathomimetisch, d. h. mittelbar über die vom Insulin ausgelöste Blutzuckersenkung kommt es zu einer zentralen Erregung der nervi vagi in den medulla oblongata, woraufhin diese Nerven nun ihrerseits ihre Impulse ans Pankreas weitergeben.

Wie unten ausführlicher besprochen werden soll, vermag das Insulin über die parasympathische Vermittlung in kleineren Dosen die Menge des sezernierten Pankreassaftes zu steigern; wird das Hormon in grösseren Dosen injiziert, so ist es in dieser Hinsicht wirkungslos (38).

Diese hydrokinetische Eigenschaft des Vagus und damit auch des Insulin tritt jedoch weit in den Hintergrund gegenüber seiner mächtigen Stimulierung der Pan-

kreasfermentsekretion; nach kleinen wie nach grossen Insulindosen erhöht der Parasympathicus signifikant und nachhaltig die Enzymmenge und -konzentration im Pankreasekret (33, 35, 40).

Die Schädigung der β -Zellen durch Alloxan mit nachfolgendem endogenen Insulindefizit (88) führt bereits nach kurzer Zeit zu einer Verminderung der Amylasebildung, deren Ausmass blutzuckerabhängig ist (87). Gleichzeitig tritt eine vermehrte Lipase- und Trypsinbildung auf (87).

Ein längeres Bestehen der β -Zellschädigung bewirkt Hypoplasie und Atrophie des exokrinen Anteiles der Bauchspeicheldrüse (88).

1. Histamin

Die Magensäuresekretion wird unter physiologischen Bedingungen bekanntlich kräftig und kontinuierlich durch Histamin angeregt (26), so dass dieser Faktor über eine Stimulierung der Sekretinausschüttung im Duodenum wiederum zu einer Aktivierung der Pankreashydrokinase führt (26).

Da Histamin aber auch einen unmittelbaren Einfluss auf die Speicheldrüsen und wahrscheinlich auch auf die intestinalen Drüsen ausübt (27), wurden die Untersuchungen einer Sekretionsförderung durch diese Substanz auf das Pankreas selbst ausgedehnt (27).

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch die Tatsache zu vermeiden, dass Histamin über den Umweg der Magensäurevermehrung mit nachfolgender Sekretinausschüttung wirksam würde, unterzog man die Versuchstiere vor Testbeginn einer Gastrektomie (27).

Es zeigte sich, dass die unter diesen Voraussetzungen durchgeführten subcutanen Injektionen von Histamin einen bedeutenden Sekretionszuwachs zur Folge hatten, der hauptsächlich Wasser und Bikarbonate betraf (23, 27).

Histamin zeigt also eine pankreotrope Eigenschaft, die der des Sekretin quantitativ - die Zunahme von Wasser und Bikarbonaten betrug 70 % - und vor allem qualitativ an die Seite zu stellen ist (27).

Bemerkenswert ist allerdings die Tatsache, dass die durch Histamin ausgelöste Sekretionsaktivität der Drüse z. T. durch Atropin gehemmt werden kann (27).

Die Theorie, dass Histamin über eine Veränderung der Blutzufuhr oder nur durch eine Austreibung retinierten Sekretes am Pankreas wirksam würde (27), hat man in neuerer Zeit zugunsten einer echten und direkten Stimulierung fallengelassen, wenn es auch unwahrscheinlich ist, dass das Hormon normalerweise in die Sekretionssteuerung des Pankreas mit eingreift (27).

m. Serotonin

Von grossem medizinischen Interesse ist in letzter Zeit ein Stoff geworden, der hauptsächlich in den hellen gelben Zellen des Magen-Darm-Traktes gebildet wird: das Serotonin (83).

Da eine hypertonsche Glucoselösung diese Substanz vermehrt aus der Darmmucosa freisetzt und andererseits auch eine merkliche Minderung der sezernierten Pankreassaftmenge zur Folge hat (60), wurde nun auch geprüft, ob Serotonin selbst von Einfluss auf die Pankreassaftsekretion ist (17, 60, 61, 62).

Die in verschiedenen Laboratorien durchgeführten Untersuchungen ergaben z.T. unterschiedliche Ergebnisse.

Während nach intravenös injiziertem Serotonin am Menschen keine Veränderung der sezernierenden Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse beobachtet werden konnte (17), stellte man bei Hunden eindeutig eine Beeinträchtigung der Pankreassaftsekretion durch Serotonin fest (17, 60, 61), die in einer signifikanten Minderung der basalen Saft- und parallel dazu auch der Bikarbonatmenge bestand, ohne dass sich der Einfluss auf die Enzymausschüttung oder den pH des Pankreassaftes erstreckt hätte (17, 60, 61).

War das Pankreas vorher mittels Sekretin stimuliert worden, so wurde einerseits auch dann eine Hemmwirkung des Serotonin auf die hydrokinetische Pankreastätigkeit beschrieben (60), andererseits beobachtete man in diesem Fall ein Überwiegen des Sekretineinflusses (17, 61), so dass jetzt also nicht mehr eine Hemmung, sondern eine deutliche Steigerung der Saft- und Bikarbonatmenge in Erscheinung trat.

Dieser Widerspruch lässt sich vielleicht mit einer jeweils anders gewählten Dosisrelation von Serotonin-Sekretin erklären.

Es ist bis jetzt noch nicht erwiesen, auf welche Weise das Serotonin am Pankreas wirksam wird. Man kann wohl ein direktes Eingreifen in die Bikarbonatbildung der Gangepithelzellen ausschliessen, sonst würde es nicht bei intravenöser Substitution von Sekretin plötzlich seinen Einfluss verlieren.

Man könnte die cardio-vaskuläre Wirkung, die das Serotonin ja innehat, mit der daraus resultierenden veränderten visceralen Hämodynamik für die nach Serotoninapplikation auftretenden Symptome am Pankreas verantwortlich machen (61).

Ausserdem wird die Möglichkeit einer mittelbaren Funktion des Parasympathicus in dieser Frage diskutiert (61).

Am einleuchtendsten scheint jedoch die Vorstellung zu sein, dass Seroto-

nin auf bisher nicht geklärte Weise hemmend auf die Bildung und Freisetzung von Sekretin einwirkt. Damit wäre zugleich die Tatsache hinreichend geklärt, dass das Pankreas trotz Vorhandenseins von Serotonin auf exogen zugeführtes Sekretin voll anzusprechen imstande ist (61).

n. Enterogastron, Urogastron

Das Enterogastron ist ein Hormon, das in der Schleimhaut des oberen Dünndarmabschnittes gebildet wird, dort unter bestimmten Umständen zur Ausschüttung gelangt und nach Passieren des Blutweges imstande ist, die Motilität und eine durch Histamin angeregte Sekretion des Magens kräftig zu hemmen (17, 23, 67, 83).

Aus Urin konnte eine Substanz extrahiert werden - 1 g Urogastron wird aus etwa 3-10 l Urin gewonnen - welche die gleichen Symptome am Magen auslöst (17, 67), wahrscheinlich handelt es sich bei diesem Stoff, dem Urogastron, um ein Exkretionsprodukt des Enterogastron (67).

Es wurde geprüft, ob Enterogastron und Urogastron in Parallele zu ihrer Beeinflussung der Magensaftproduktion ebenfalls für die Pankreassaftsekretion von Bedeutung sind.

Verschiedenen Untersuchungen zufolge kann diese Frage wohl eindeutig beantwortet werden: Enterogastron und Urogastron erwiesen sich als potente Inhibitoren der Sekretin-stimulierten Pankreassaftabsonderung (17, 67) und blieben unverändert ausgeprägt wirksam nach Durchtrennung sämtlicher zum Pankreas führender Splanchnicusäste sowie nach Vagusausschaltung durch Atropin, woraus man folgern kann, dass der Wirkungsmechanismus nicht nervös vermittelt wird, sondern rein humoraler Natur ist (67).

Über die Art des Eingreifens beider Hormone besteht noch keine Übereinstimmung.

Es wäre denkbar, dass sie eine noch unbekannte pankreotrope Substanz enthalten oder aber, dass sie durch eine Mehrdurchblutung der Bauchorgane am Magen wie auch am Pankreas ihren Einfluss geltend machen (67).

o. Sexualhormone

Während die proteolytische Aktivität der glandula submaxillaris von der Einflussnahme der männlichen Sexualhormone abhängig ist, wurde die Beobachtung an der Bauchspeicheldrüse nicht gemacht (37).

Dennoch scheint ein gewisser Zusammenhang zwischen den Geschlechtshormonen und dem Pankreas zu bestehen (81).

An männlichen Ratten z.B. beobachtete man nach Östradiolbehandlung eine Senkung der Serumamylasewerte (81), während Testosterongaben nicht imstande waren, den Amylasegehalt des Pankreas zu verändern (81).

Bemerkenswert ist also eine geschlechtsgebundene Reaktion der Tiere auf diese Hormone; eine Feststellung, die auch bei Äthioninschädigung gemacht werden konnte (81).

Der Einfluss der Sexualhormone auf das Pankreas beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung des Aminosäureeinbaus in das Proteingerüst (81).

Aus diesem kurzen Einblick in das Zusammenwirken von Hormonen und der Bereitung und Ausschüttung des Pankreassekretes wird ersichtlich, dass man heute von der mehr oder weniger engen Correlation der Hormone zu der Aufrechterhaltung einer normalen Pankreasfunktion überzeugt ist.

Wenn auch im einzelnen über die Art dieser Regelmechanismen weitgehende Klarheit besteht -als Beispiel dafür seien die Beziehungen von Sekretin und Pankreozym in zur exkretorischen Pankreasfunktion erwähnt- so sind doch über die meisten Steuerungsvorgänge bis jetzt nur Vermutungen geäußert worden, und es bedarf noch vieler Untersuchungen, bis das Abhängigkeitsverhältnis von Bauchspeicheldrüse zu Hormonen dem Verständnis restlos zugänglich ist.

II. NERVÖSE STEUERUNG

a. Zentrales Nervensystem

Seit mehr als 100 Jahren ist die Frage einer cerebralen Steuerung der Pankreassaftsekretion immer wieder diskutiert worden.

Den Versuchen von Heidenhain (1863) zufolge glaubte man lange Zeit, eine cephalische Phase der Pankreassaftsekretionssteuerung ausschließen zu können, denn er hatte festgestellt, dass weder die direkte Reizung des Butus noch seine Exstirpation den Pankreassaftfluss veränderte (17).

Spätere von Pavlov und seinen Mitarbeitern durchgeführte Untersuchungen ergaben jedoch eine Änderung der Bauchspeicheldrüsentätigkeit bei Kleinhirnreizung (17).

In neuerer Zeit hat man sogar eine gewisse sekretionsauslösende Wirkung des Cortex postuliert, denn die bilaterale Extirpation der prämotorischen Rindenzonen hatte eine langanhaltende Hemmung der Pankreassaftsekretion zur Folge (17).

Im allgemeinen ist man jedoch heute der Meinung, dass eine Steuerung der Pankreastätigkeit durch das ZNS und somit auch durch die Psyche nur sehr geringfügig möglich ist (16, 17, 38, 54). So hat die Scheinfütterung von Hunden nur einen geringen und kurzfristigen Anstieg der Saftmenge ergeben (s.u., 17, 38).

Vermittelt werden die Reize des ZNS durch den Vagus; seine Ausschaltung durch Vagotomie oder Atropin machten das Pankreas für vom zentralen Nervensystem ausgehende Reize unempfindlich (17).

b. Autonomes Nervensystem

1. Parasympathicus

Die Reizung des Vagus ist schon sehr lange als Ursache einer Pankreassekretionsanregung bekannt (Claude Bernard, 3).

Die heutigen Kenntnisse über die Beziehung zwischen Vagus und exkretorischer Pankreasfunktion wurzeln jedoch in den um die Jahrhundertwende aufgestellten Theorien des russischen Forschers Pavlov, die er durch zahlreiche Tierversuche belegen konnte.

Allerdings hat man sich durch den Aufschwung der Hormonlehre längst von seiner Vorstellung einer Hegemonie der nervösen Pankreasstimulierung entfernt.

So zeigte Mellanby 1925 erstmalig, dass das Sekretin für die Wasser- und Bikarbonatsekretion des Pankreas verantwortlich zu machen ist, wogegen die Reizung des nervus vagus eine beträchtliche Ausschüttung der Pankreasenzyme auslöst, ohne dabei die Menge oder Alkalizität des Saftes zu beeinflussen (77).

Durch eine Vielzahl von Untersuchungen mittels elektrischer und humoraler Reizung des nervus vagus, durch seine Ausschaltung mit Vagolytika und Vagisektion sowie durch Versuche mit Pankreasfisteln und -transplantaten hat sich das Bild von der parasympathischen Beeinflussung der Pankreassekretion langsam abgerundet, so dass heute hinreichend konkrete Vorstellungen über den Vaguseffekt am Pankreas bestehen.

Die elektrische Reizung des nervus vagus löst die kräftige Abgabe eines fermentreichen, viskösen Bauchspeichels mit geringem Flüssigkeits- und Bikarbonat-

gehalt aus (3, 17). Bemerkenswert ist, dass diese Wirkung erst nach einer Latenzzeit von etwa 2-4 Minuten auftritt und nach durchschnittlich 3 Minuten ihren Höchstwert erreicht (3).

Erfolgte der Eingriff am zentralen Ende eines abdominalen Vagusastes, so war die Wirkung weniger ausgeprägt (46) als nach Erregung seines peripheren Anteiles (38). Wurden die zentripetalen Vagusfasern gereizt, so war die Stimulierung der ekbolischen Sekretionstätigkeit verständlicherweise geringer als nach Reizung der zentrifugalen Fasern (16).

Die durch Sekretininjektionen hervorgerufene hydrokinetische Pankreastätigkeit erfuhr bei zusätzlicher elektrischer Vagusreizung ebenfalls eine zwar nicht sehr ausgeprägte, aber immerhin doch deutlich messbare Steigerung (17).

Andererseits wurde in ähnlicher Versuchsanordnung die Beobachtung gemacht, dass sich mit grossen Dosen Sekretin die Saftmenge nicht steigern liess, so dass demzufolge nur eine Erhöhung der Enzymkonzentration, nicht aber der Gesamtenzymmenge erreicht wurde (39).

Die zentrale Erregung des nervus vagus durch insulinbedingte Hypoglykämie führt gleichfalls zu einem ausgeprägten Enzymanstieg im Pankreassaft (17, 42). Mit zunehmender Insulinmenge liessen sich Enzymgehalt und auch Saftmenge fortlaufend anheben bis zu einem gewissen Grad, nach dessen Überschreitung die weitere Insulinsubstitution nur noch eine Zunahme der Enzymmenge, nicht aber der Saftmenge ergab (38).

Parasympathomimetika verändern die Pankreassaftsekretion in gleicher Weise wie der Vagus selbst (17, 39). Werden sie gleichzeitig mit Sekretin appliziert, so ist die ekbolische Wirkung zwar unverändert vorhanden, aber die hydrokinetische wiederum abhängig von der Sekretindosis; kleine Mengen Sekretin zusammen mit Parasympathomimetika vermehren die Saftmenge, während diese Substanzen in Gemeinschaft mit grossen Dosen Sekretin den Saftfluss verringern (17, 39).

Parasympathomimetika und mässige Dosen Sekretin wirken also additiv, nicht synergisch auf die Funktion der Bauchspeicheldrüse ein (17).

Das Kapitel der Vagolytika soll weiter unten ausführlicher besprochen werden; an dieser Stelle sei nur das Atropin als klassischer Vertreter dieser Gruppe kurz abgehandelt.

Insgesamt üben vagolytische Substanzen eine hemmende Wirkung auf die Pankreassaftsekretion aus, was aber nicht ausschliesst, dass ihr Einfluss sich mit Änderung des Versuchsobjektes und der Versuchsbedingungen jeweils leicht ab-

gewandelt manifestiert (17).

Interessant ist die Erfahrung, dass die Vagusblocker die Tätigkeit der Drüse zwar ähnlich beeinflussen wie Vagisektion (43), dass beide Geschehnisse in ihrem Erfolg jedoch nicht identisch sind (17).

Bei der Ratte löst die subcutane Injektion von Atropin eine Minderung der Pankreassaftmenge und als Folge davon eine Vermehrung der Eiweisskonzentration im Sekret aus (17). Andererseits beobachtete man nach kleinen Dosen Atropin wohl eine Abnahme der Enzyme im Bauchspeichel, gleichzeitig aber ihre Anhäufung im Pankreasparenchym (45).

Es muss hier also zunächst nur eine Störung des Enzymabtransportes ins Gangsystem, nicht aber eine Beeinträchtigung der Enzymbildung vorliegen. Als Ausweichmöglichkeit wurde eine Abwanderung ins Blut wahrgenommen, so dass zu diesem Zeitpunkt eine Erhöhung z.B. der Lipasewerte im Serum messbar war (45).

Der Rückgang der Fermentmenge in den Pankreaszellen nach sehr hohen und überlangen Atropingaben lässt sich vielleicht damit erklären, dass die Anstauung der Enzyme in den zentroazinären Zellen eine weitere Synthetisierung verhindert oder dass die durch Vagolytika ausgelöste Permeabilitätsstörung zwischen intra- und extrazellulärem Raum die Aufnahme der für die Enzymsynthese notwendigen energieliefernden Stoffe hemmt (45).

In Versuchen, die an Hunden mit Pankreasfisteln durchgeführt wurden, hat man festgestellt, dass die Antwort der Drüse auf Sekretin- oder Salzsäurereize durch Atropin geringfügig zu mindern ist (17), während nach Verabfolgung von Peptonen und Salzsäure in eine isolierte Duodenojejunalschlinge Atropin die Pankreassaftsekretion fast vollständig zu hemmen imstande ist (17).

Verständlicherweise können vagolytisch aktive Substanzen nur die durch den Vagus ausgelöste, nicht aber die durch Pankreozymin vermittelte Steigerung der ekbolischen Pankreassekretionstätigkeit beeinträchtigen (17).

Die Extirpation der nn. vagi hat einen Leistungsverlust innerhalb der Drüsenzellen zur Folge.

So konnte man die Feststellung machen, dass unmittelbar nach diesem Eingriff der Amylasegehalt und die Menge des Pankreassaftes um 30-50 % abgenommen hatten (44), wenn auch in anderen Untersuchungen die Basalsekretion unverändert blieb (17, 41) und die Durchtrennung der zum Pankreas führenden Parasympathicusäste sich erst bei dem Versuch einer stimulatorischen Aktivierung der Pankreastätigkeit nachteilig auf die Physiologie der Drüse auswirkte (42).

So ergab die Substitution von Sekretin und Insulin als hydrokinetischen und ekbolischen Stimulantien bei vorangegangener Vagisektion ein deutliches Defizit der Sekretionsprodukte der Bauchspeicheldrüsen; unter stärkster Reizung durch diese Substanzen verringerte sich die Gesamtenzymmenge ganz beträchtlich, und auch die Saftmenge erfuhr nicht die Zunahme, die man für gewöhnlich nach Sekretinverabfolgung erwarten darf (42, 43).

Bei Transplantation eines Hundepankreas an den Hals desselben Tieres liess die Steigerung der Pankreassekretion mittels sich im Intestinum befindlicher Peptone sich durch Atropin nicht beeinflussen (17). Diese Tatsache ist durchaus verständlich, denn die Verpflanzung gleicht funktionell einer Vagisektion, so dass Atropin seinen Angriffspunkt verloren hat.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt die intravenöse Applikation von Insulin bei parasympathektomierten Patienten. In diesem Fall bleibt ebenfalls der Enzymanstieg im Pankreassaft aus (38, 40).

In histologischen Untersuchungen der Bauchspeicheldrüse liess sich erkennen, dass die parasympathischen zum Pankreas führenden Nervenfasern zwischen den lobuli und Azini verlaufen, und dass sie wahrscheinlich in unmittelbarer Nähe der Azinusepithelzellen enden (6). Es ist deshalb anzunehmen, dass der Vagus die Pankreaszelle unter Freisetzung von Acetylcholin direkt angreift und stimuliert (6, 40).

Zusammenfassend kann man die Wirkung des Parasympathicus auf die Pankreassaftsekretion wie folgt charakterisieren:

Die Reizung vor allem der peripheren (38), efferenten (16) Fasern des nervus vagus führt nach einer gewissen Latenzzeit (3) zur Ausschüttung eines fermentreichen, viskösen Pankreassaftes mit geringem Flüssigkeits- und Bikarbonatgehalt (3, 17); eines Saftes also, wie er auch nach dem Wirksamwerden von Pankreozymin abgesondert wird (17).

Für diese Wirkung sind nicht einfach vasomotorische Effekte, sondern echte sekretomimetische (3) direkt die Pankreaszelle angreifende (40)- Impulse des nervus vagus verantwortlich zu machen.

Der Einfluss des nervus vagus auf die Wasser- und Bikarbonatsekretion ist bis jetzt noch nicht geklärt. Einerseits meint man, der Vagus hemme diese Vorgänge (41), oder er beeinträchtige sie überhaupt nicht (9), andererseits wird von einer Potenzierung kleiner bis mittlerer Sekretindosen gesprochen (17).

2. Sympathicus

Der Einfluss des Sympathicus auf die Sekretion der Bauchspeicheldrüse ist nicht so eindeutig und wahrscheinlich auch nicht so einheitlich wie der des nervus vagus. Es bestehen demzufolge auch noch widersprüchliche Vorstellungen in dieser Frage, die erst durch weitere wissenschaftliche Untersuchungen zufriedenstellend beantwortet werden kann.

Die Reizung der zum Pankreas ziehenden nervi splanchnici erbrachte in Übereinstimmung mehrerer Versuchsergebnisse eine Abnahme des sezernierten Bauchspeichels (9, 17, 77) oder nur eine Minderung der Enzymmenge im Pankreassaft (75). Nach Beendigung der Reizperiode ergab sich in Kongruenz zu diesem Vorgang dann wieder ein Anstieg der Saftmenge (17).

Wurde die sympathische Erregungsüberleitung im Ganglion coeliacum blockiert, so resultierte daraus keine Beeinflussung der basalen Pankreassaftsekretion (17).

Sympathomimetika wie beispielsweise deren Prototyp Adrenalin verminderte die Bauchspeichelswerte ebenfalls sowohl quantitativ als auch qualitativ durch Herabsetzung der Bikarbonat- und Enzymmengen (17). Epinephrin war imstande, den Saftfluss zum Versiegen zu bringen (17).

Sympatholytisch aktive Substanzen bewirkten jedoch entgegen vorher angestellten Vermutungen eine ausgeprägte Hemmung des Bauchspeichelflusses.

Dieser Synergismus zweier normalerweise antagonistischen Wirkungsmechanismen deutet schon darauf hin, dass der Sympathicus ausser einer direkten Beeinflussung der Pankreaszellen noch auf anderem Weg wirksam werden muss (17).

Splanchnicusresektion hingegen löst keine Änderung des Funktionszustandes der Drüse aus (9, 42, 43, 44); sowohl die Bikarbonat- als auch die Enzymwerte entsprachen nach diesem Eingriff weitgehend der Norm (44), und auch die zusätzliche Substitution von Sekretin erbrachte normale Ergebnisse (43).

In den Bemühungen, für die unterschiedlichen Wirkungen des Sympathicus auf die Pankreassaftsekretion eine Erklärung zu finden, ist man zu der Vermutung gelangt, dass er seinen Einfluss an verschiedenen Stellen geltend macht.

Zunächst einmal greift er direkt auf dem Niveau der Pankreaszelle ein (9, 17, 77) als physiologischer Inhibitor der Sekretbildungsvorgänge, wahrscheinlich auf Grund seiner Hauptwirkung, die in einer ausgeprägten Vasokonstriktion beruht, vermittelt durch motorische Fasern, die mit den Splanchnici verlaufen (3, 9, 17, 77).

Diese Postulation von einer Einflussnahme der sympathischen Nervenfasern auf die Geschehnisse innerhalb der Drüsenzellen durch Änderung der Pankreasdurchblutung basiert auf der Beobachtung, dass jede Sekretionssteigerung der Bauchspeicheldrüse einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch und damit auch einen erhöhten Bedarf an arteriellem Blut nach sich zieht. Umgekehrt müssen also Vasokonstriktion, wie sie der Sympathicus auslöst, und Drosselung der Blutzufuhr zum Pankreas zu einer Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der Drüse und damit zu einer Hemmung der Pankreassaftsekretion führen (9).

Einige russische und amerikanische Gastroenterologen halten es für möglich, dass motorische Reflexe, die im Magen und Duodenum durch bestimmte chemische oder mechanische Reize ausgelöst werden, sich die sympathischen Nervenfasern als erregungsleitende Bahnen für die Stimulierung der Pankreassaftsekretion über Durchblutungsänderungen der Drüse zunutze machen (9).

Schliesslich hat man in neuerer Zeit auch einen Zusammenhang zwischen der Sekretinwirkung am Pankreas und den nervi splanchnici gefunden.

Die Applizierung von Substanzen, die den Sympathicus lähmen, in das Gefässsystem der Drüse ergab nämlich ein abruptes Stagnieren des durch Sekretin ausgelösten Bauchspeichelflusses.

Aus diesem Phänomen zog man nun die Schlussfolgerung, dass Sekretin seine hydrokinetische Wirksamkeit auf die Bauchspeicheldrüse nur durch Vermittlung sympathischer Nervenendigungen oder intraglandulär gelegener sympathischer Zentren ausüben kann (17). Diese Theorie hat allerdings noch keine weitgehende Bestätigung gefunden.

3. Lokale Reflexbögen -

Wie oben bereits angedeutet wurde, postuliert man heute einen Einfluss lokaler nervöser Reflexbögen auf die Pankreassaftsekretion.

Ihren Anfang nehmen diese Reflexe im Magen, Duodenum und in der Gallenblase (17). Entscheidend für den Reflexablauf ist die Auslösung durch mechanische und chemische Reize (17). Diese Voraussetzung ist physiologischerweise während jedes Verdauungsvorganges gegeben (17, 77), aber im Tierversuch konnte der Erregungsablauf auch durch direkt in den Magen injizierte Nahrung und durch Scheinfütterung erzielt werden (54).

Mit grösster Wahrscheinlichkeit erreichen diese Reflexe dann über sympathische Nervenfasern das Pankreas (17, 77) und können dort durch Vermittlung des Blutgefässsystems -vielleicht in diesem besonderen Fall sogar über sympa-

thisch bedingte Vasodilatation (17)- die Pankreassaftsekretion beeinflussen, vornehmlich durch eine Steigerung der Enzymmenge (16), aber auch des Saftvolumens (54).

Es ist diskutiert worden, dass für den Ablauf des Reflexgeschehens der pleus entericus und im Pankreas gelegene Ganglien eine Rolle spielen (16).

Ein Beweis für diese Reflexbogen Theorie schien auch die Tatsache zu sein, dass die Auswirkungen einer Vagisektion, die ja in einer starken Hemmung vor allem der Enzymsekretion beruhen, mit der Zeit zwar nicht völlig, aber doch teilweise wieder ausgeglichen wurden, was man mit der Regeneration der lokalen Reflexbögen und ihrem nunmehr selbständigen Funktionsablauf erklärte (44).

Andererseits wird sich das Bestehen dieser Reflexbögen wohl kaum mit letzter Sicherheit nachweisen lassen, da man ja immer mit einer gleichzeitigen Einflussnahme der pankreotropen Hormone, vor allem des Pankreozymin, rechnen muss (16).

III. VASKULÄRE STEUERUNG

In der auch schon im Kapitel der sympathischen Steuerung angeschnittenen Frage, ob und wie weit die Durchblutung der Bauchspeicheldrüse für die normale und gesteigerte Sekretionstätigkeit des Organs von Bedeutung ist, bestehen zur Zeit noch widersprüchliche Ansichten, so dass auch in diesem Punkt noch weitere Untersuchungen und Erkenntnisse abzuwarten sind.

Übereinstimmung wurde nur in soweit erreicht, als man eine Mindestdurchblutung des Pankreas zum Antransport des für die Zellaktivität (9, 17) und zur Bereitstellung der Sekretflüssigkeit (17, 53) benötigten Stauerstoffs (53) für unerlässlich hält.

Es wurde verschiedentlich postuliert, dass eine Durchblutungsänderung des Pankreas in jedem Fall eine Änderung der Sekretionslage der Drüse zur Folge haben müsse (16, 17, 23, 77).

So erbrachte, wie oben bereits erwähnt, die Injektion von Adrenalin, das ja Vasokonstriktion und damit eine Drosselung der Blutzufuhr auch zum Pankreas auslöst, eine Sekretionshemmung, wogegen die experimentelle Durchblutungsförderung eine gesteigerte Pankreastätigkeit erreichte (17, 77).

Die einer vermehrten Sekretion der übrigen Speicheldrüsen parallel verlaufende regionale Durchblutungssteigerung erwies sich als bedingt durch eine vom

Drüsegewebe selbst abgegebene Substanz. Sie vermochte durch Einwirken auf ein Plasmasubstrat das vasodilatatorisch tätige Enzym Bradykinin zu bilden, das später auch innerhalb der entsprechenden Drüse nachweisbar war (16).

Es besteht zwar noch keine Berechtigung dazu, analoge Geschehnisse für das Pankreas als gesichert anzunehmen; es ist aber durchaus denkbar, dass ein ähnliches Ferment auch für die Sekretionsvorgänge innerhalb dieses Organs von Bedeutung ist (16), denn es zeigte sich, dass das Pankreasenzym Kallikrein im Blut die Freisetzung einer dem Bradykinin sehr ähnlichen Substanz, Kallidin, mit gleichfalls vasodilatatorischer Eigenschaft auslöst (90).

Die beiden Hormone Sekretin und Pankreozym, deren unterschiedliche Einflussphäre bereits abgehandelt wurde, sind bei ihrem Wirksamwerden am Pankreas von einer identischen Vasodilatation begleitet (17), was die Vermutung zulässt, dass jegliche Aktivierung der Drüsentätigkeit ein vermehrtes Angebot an arteriellem Blut verlangt.

Andererseits wurde die Beobachtung gemacht, dass eine Mehrdurchblutung des Pankreas nach Sekretininjektion nur dann auftrat, wenn eine Behinderung des Saftabflusses und dadurch ein erhöhter Druck im Gangsystem bestand, so dass es doch fraglich ist, ob Sekretin direkt die Pankreasdurchblutung fördert (23).

Die Frage schliesslich, ob der Blutstrom zum ruhenden oder sezernierenden Pankreas an sich schon als Sekretionsstimulus wirkt, ist immer wieder Anlass zu Diskussionen und Uneinigkeit gewesen.

Zur Bekräftigung der positiven Einstellung gegenüber diesem Problem dienten Versuche mit einer Photozelle, die verschiedene Blutfüllungsgrade des Pankreas durch Farbänderungen sichtbar macht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Blutmenge in den Pankreasgefässen bei vermehrter Sekretion gesteigert ist (17).

In Gegensatz zu diesen Beobachtungen stehen die Untersuchungsergebnisse von Tinkel und Hollander (53), die der Meinung sind, dass bis jetzt noch keine klaren Anhaltspunkte dafür bestehen, dass eine Steigerung der Pankreastätigkeit von einer Mehrdurchblutung begleitet sein muss, ebenso wenig wie eine vermehrte Blutzufuhr eine Sekretionssteigerung zur Folge hat. Sie schreiben auch der Minderdurchblutung kleineren Ausmasses keine funktionseinschränkende Bedeutung zu, solange die Durchblutungs-drosselung nicht so massiv wird, dass der Zellstoffwechsel durch extremen Sauerstoffmangel -eine gewisse Sauerstoffschuld, die nur von begrenzter Dauer ist, können die Drüsenzellen ohne weiteres kompensieren- oder durch zu grosse Flüssigkeitsverarmung geschädigt wird (53).

Da die letztgenannte Theorie aber bis jetzt noch keine Bestätigung grösseren Ausmasses gefunden hat, ist anzunehmen, dass hier eine Unterbewertung des Zusammenwirkens von Pankreasdurchblutung und -sekretionsaktivität vorliegt, denn dass eine Relation zwischen beiden Vorgängen besteht, scheint erwiesen; ihr Ausmass allerdings muss in weiteren Untersuchungen ermittelt werden.

IV. HUMORALE STEUERUNG

Obwohl die meisten Hormone im Laufe der Zeit genau identifiziert und rein dargestellt werden konnten, somit also streng genommen zu den humoralen Reizstoffen zu zählen sind, wurden sie der Übersichtlichkeit halber zu einem gesonderten Kapitel zusammengefasst.

In diesem Abschnitt sollen nun Nahrungsstoffe und -bestandteile sowie Pharmaka und pharmakologisch wirksame Substanzen in Hinblick auf die Art ihrer Einflussnahme abgehandelt werden.

Die Mehrzahl dieser Stoffe greift nicht erst auf dem Niveau der Drüsenzelle, sondern indirekt über ein Zwischenschalten von Hormonen, Fermenten oder Nerven in die Sekretionsvorgänge des Pankreas ein.

a. Hormonal vermittelte Einflussnahme

1. Nahrungsaufnahme

Die Nahrungsaufnahme stellt den physiologisch bedeutsamsten und sicher auch den kräftigsten Reiz für die Sekretion dar (3). So ist die Sekretion der Proenzymgranula nach einer Mahlzeit bedeutend ausgeprägter als beispielsweise nach elektrischer Vagusreizung oder nach Injektion eines hochgradig gereinigten Sekretinpräparates (3).

Da eine Mahlzeit für gewöhnlich ein Gemisch aus verschiedenen Nahrungsstoffen ausmacht, ist es nicht verwunderlich, dass auch der zu ihrer Aufschliessung bereitgestellte Saft als qualitativ polyvalent imponiert (3); und wenn dieses Pankreassekret auch chemisch genau differenzierbar ist, so ist doch nachträglich nicht mehr festzustellen, welche Reizanteile im einzelnen zu seiner Ausschüttung geführt haben (3).

Klassische Forscher auf dem Gebiet der Pankreassaftsekretion wie Claude Bernard und Pavlov waren der Ansicht, dass der Saftfluss der Bauchspeicheldrüse

ausschliesslich abhängig von der Nahrungsaufnahme sei, dass also der Bauchspeichel nur bei Bedarf für Verdauungsvorgänge sezerniert würde (17).

Heute hat sich diese Anschauung dahingehend verändert, dass man ein kontinuierliches Fliessen des Pankreassaftes annimmt, wenn auch im Hungerzustand die Sekretionsaktivität der Drüse nur minimal ist (17).

Auch das Problem der Relation zwischen Bauchspeichelqualität und aufgenommener Nahrung ist seit den Anfängen der Pankreasforschung immer wieder anders gedeutet worden (17).

So nahm man anfangs an, die Enzymsekretion sei unmittelbar und selektiv auf die zu verdauenden Substanzen abgestimmt, und es erscheine nur jeweils das Enzym im Pankreassaft, das dann auch an der Digestion beteiligt sei (17).

Später wurde diese Ansicht dahingehend revidiert, dass man zwar die Höhe des Enzymgehaltes als nahrungsabhängig betrachtete, sich jedoch vorstellte, die Enzyme würden jeweils in gleicher Relation zueinander abgesondert (17).

Es ist wahrscheinlich, dass diese Theorie die wirklichen Steuerungsvorgänge ebenfalls nicht ganz richtig charakterisiert.

Auf Grund von neueren Untersuchungen nimmt man heute an, dass die einzelnen Pankreasfermente über eine kurze Zeitspanne zwar in gleichlaufenden Konzentrationen sezerniert werden, dass sie über längere Zeit aber rhythmischen Schwankungen unterworfen sind (17).

So ergaben Untersuchungen des Enzymgehaltes im Pankreassaft von Ratten deutliche Veränderungen mit zunehmender Sekretionsdauer (55, 57). Nach einer Ruhepause und vor allem nach einer Hungerperiode waren diese Unterschiede weniger deutlich (55, 57).

Wenn man berücksichtigt, dass die Enzyme, die im Pankreassaft erscheinen, das Resultat eines sich innerhalb der Drüsenzellen vollziehenden Um- und Einbaus von mit dem Blutstrom zugeführten Aminosäuren und Proteinen sind, so kann man sich sehr wohl vorstellen, dass die Enzymsynthese sich nicht nach einem starren Muster vollzieht, sondern dass sie den verschiedensten Einflüssen unterworfen ist, die sich dann in der unterschiedlichen Menge und Art der einzelnen Fermente also sowohl quantitativ als auch qualitativ widerspiegeln (17).

Interessant ist jedoch die Beobachtung, dass wohl eine Relationsverschiebung der einzelnen Fermente möglich ist, dass aber ihre Gesamtmenge eine relativ konstante Grösse ist.

2. Nahrungsmitteländerung

Es gilt heute als gesichert, dass die Pankreassaftsekretion auf die aufgenommene Nahrung, zumindest auf den Hauptbestandteil einer bestimmten Kost (56) abgestimmt und eingestellt werden kann. Die Frage ist nur, welche Zeit für diese Adaptationsvorgänge benötigt wird, wann also nach einer Kostumstellung die entsprechenden Pankreasenzyme für die veränderte Verdauungslage zur Verfügung stehen.

Verschiedene Untersuchungsergebnisse lassen vermuten, dass eine echte Anpassung nur über relativ grosse Zeiträume vor sich gehen kann (17).

Andererseits wurde bei Nahrungsmitteländerung von einer unverzüglichen Anpassung der Pankreasfermentausschüttung an die Hauptkomponente der Kost berichtet (56).

Sicher ist für die Adaptationsgeschwindigkeit der Sekretionsvorgänge der Funktionszustand der Drüsenzellen von ausschlaggebender Bedeutung.

Sind die Azinusepithelzellen durch eine vorhergegangene längere Sekretionsphase erschöpft und erholungsbedürftig, so werden sie mehr Zeit für die Enzymsyntheseumstellung benötigen als nach einer Ruhephase, in der sie praktisch den veränderten Reiz sofort zu beantworten imstande sind.

3. Scheinfütterung

Im Tierversuch ergab die Scheinfütterung deutlich sowohl eine Volumen- als auch eine Enzymzunahme im Pankreassekret (38, 54).

Diese Tatsache ist jedoch nicht mit einer cephalen Phase der Bauchspeichelsekretion gleichbedeutend (38, 54). Wurde die Scheinfütterung nämlich an Tieren mit chronischer Magenfistel oder Vagotomie durchgeführt, so blieb jede Wirkung auf den Pankreassaft aus (54).

Vermutlich existiert für die Pankreassaftsekretion also keine cephale Steuerung, sondern der Volumen- und Fermentanstieg nach Scheinfütterung wird über die Salzsäure ausgelöst, die während der cephalen Phase der Magensaftsekretion gebildet wurde (54).

Ausserdem scheinen nervöse Reflexbögen in diese Vorgänge mit einzugreifen (38).

Nach dieser allgemein gehaltenen Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Nahrungsaufnahme und äusserer Pankreassekretion sollen nun die einzelnen Nahrungsstoffe in ihrer Wirkung auf die Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse untersucht werden.

4. Kohlehydrate

Die Beeinflussung der Pankreassaftsekretion durch Kohlehydrate ist sicher nicht einheitlich.

So ist die Länge des Weges von Wichtigkeit, den die Substanzen bereits im Körper zurückgelegt haben - ob sie beispielsweise oral aufgenommen oder intrajejunal appliziert wurden.

Denn daraus ergibt sich der Grad der chemischen Aufschlüsselung, den sie bei ihrem Wirksamwerden erreicht haben. So macht es einen Unterschied, ob es sich bei dem Nahrungsstoff z.B. um Stärke oder um reine Glucose handelt.

Die Kohlehydrate erwiesen sich also unwirksam auf die Basalsekretion der Bauchspeicheldrüse (1). Wurde das Pankreas jedoch vorher durch Sekretin stimuliert, so lösten sie eine mässig starke Enzymabgabe aus (1). Insbesondere stieg der Amylasegehalt, weniger ausgeprägt das Trypsin und überhaupt nicht die Lipase (17).

In ähnlich angeordneten Untersuchungen konnte nach vorwiegend stärkehaltiger Kost ein deutlicher Anstieg der Amylaseaktivität im reinen Pankreassekret wie auch in Pankreashomogenaten festgestellt werden (55, 56).

Sowohl Menge als auch Aktivität der Pankreasamylase sind also wohl als direkt kohlehydratabhängig zu bezeichnen (55, 57).

Es ist anzunehmen, dass die Kohlehydrate ihre ekbolische Wirksamkeit durch Einschalten nervöser und hormonaler Reizmechanismen entfalten (9). Wie es aber zur selektiven Steigerung gerade der Amylasewerte im Bauchspeichel kommt, ist bis jetzt noch nicht bekannt.

Ganz anders gestaltet sich die Antwort des Pankreas auf den Reiz, der durch unmittelbar ins Duodenum gebrachte iso- und hypertonische Glucose gesetzt wird. Dieses Vorgehen löst keine Steigerung der Pankreassaftsekretion (1), sondern im Gegenteil ein merkliches Absinken sowohl des Saftvolumens als auch der Bikarbonatmenge aus (60, 62).

Wahrscheinlich wird diese Inhibition sekundär durch Serotonin bewirkt, denn man weiss einerseits, dass reine Glucose Serotonin vermehrt aus der Duodenalschleimhaut zur Ausschüttung bringt, andererseits ist die Hemmung der Pankreassaftsekretion durch Serotonin bekannt (60, 62).

Die Kohlehydrate sind ausserdem wichtig für die Aufrechterhaltung einer normalen Zellfunktion des Pankreas, denn es hat sich gezeigt, dass die Glykogenspaltung die hauptsächliche Energiequelle für die Sekretionsaktivität der Bauchspeicheldrüse darstellt (33).

5. Eiweissstoffe

In stärkerem Masse als Kohlehydrate sind Proteine, Peptone und Aminosäuren spezifische Stimulatoren für die Freisetzung vornehmlich von Pankreozytin aus der Duodenalschleimhaut (9, 16, 18), und sie regen somit das Pankreas kräftig zur Sekretion eines enzymhaltigen Saftes an (9, 16, 18).

Demgegenüber steht die Angabe, dass nur der intraduodenalen Verabfolgung von Proteinen eine gewisse saftlockende Wirkung zuzuschreiben sei, während die orale Gabe von reinen Proteinen ohne jeden Einfluss auf die Pankreassaftsekretion bleibe (1). Ob hier der Auswertung der Versuchsergebnisse eine zu kurze Reizperiode durch die Eiweisssubstanzen vorausgegangen war, oder welche Faktoren sonst dieses negative Ergebnis bewirkt haben mögen, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Während man also eiweissreichen Diäten allgemein eine starke Enzymsekretionsförderung zuschreibt, ist ihr Einfluss auf die Sekretinfreisetzung im Duodenum und damit auf den Wasser- und Bikarbonatfluss der Bauchspeicheldrüse unterschiedlich bewertet worden. Die Skala der Beurteilung reicht von schwachem (9) über mässigen (1) bis zu mächtigem (16) Antrieb der hydrokinetischen Pankreassaftsekretion durch diese Stoffe.

Spezifische Analysen der durch Proteinreiz im Bauchspeichel erscheinenden Enzyme ergaben ein Überwiegen der proteolytischen Fermente (55, 56, 57), So konnte nach Casein ein deutlicher Anstieg der Chymotrypsinogenaktivität festgestellt werden, aber auch die Aufnahme eines Gemisches aus verschiedenen Aminosäuren und Peptonen resultierte in einer adäquat erhöhten Trypsinogen- und Chymotrypsinogenaktivität (56, 57).

Es kann also heute mit einiger Sicherheit eine Abhängigkeit der proteolytischen Fermente von dem Eiweissgehalt der Nahrung angenommen werden, wobei allerdings die Theorie von der Parallelität der im Pankreassaft sich befindlichen Enzyme nicht mehr uneingeschränkt aufrechtzuerhalten ist (s. S. 40).

6. Fette und Fettsäuren

Mit Ausnahme einiger Versuchsreihen am Menschen (1) und an der Ratte (17), aus denen sich keine Steigerung der Enzymsekretion des Pankreas nach fettreicher Nahrung ergab, erbrachten die meisten Untersuchungen in soweit eine Übereinstimmung, dass man heute die Anwesenheit von Fetten und ihren Stoffwechselprodukten im Duodenum für den stärksten Reiz im Ausschüttungsmechanismus der Sekretgranula aus den Azinusepithelzellen der Bauchspeicheldrüse hält (3, 9).

Aus dieser Beeinflussung ergibt sich ein Pankreassaft, der relativ wasser- und bikarbonatarm (9), aber reich an organischen Substanzen ist (1-6 g% Eiweiss, 3); ausserdem hält die aktivierende Wirkung der Fette und Seifen verhältnismässig lange an (16).

Vermittelt wird sie vorwiegend durch Pankreozymin, aber wohl auch durch Sekretin (23), die nach dem Übertritt der Fettstoffe ins Duodenum vermehrt zur Ausschüttung gebracht werden.

Am Hund und am Schwein (17) wurde nach fettreicher Nahrung eine Vermehrung vornehmlich der Lipase im Pankreassaft beobachtet (55), wogegen Rattenversuche nur einen Abfall der Amylasemenge erbrachten, die ja bei dieser Kostzusammensetzung in geringerem Masse benötigt wird (17).

Aus mehreren Untersuchungen geht eindeutig hervor, dass entgegen den Beobachtungen, die an Eiweissstoffen gemacht wurden, kein linearer Zusammenhang zwischen Lipaseaktivität und dem Lipidgehalt der aufgenommenen Nahrung besteht (55, 57).

7. Wasser

Wasser allein erwies sich als mildes Stimulans der Bauchspeichelsekretion (3, 16) dadurch, dass es durch seine Gegenwart in den oberen Bereichen des Intestinums (16) die Freisetzung von Sekretin bewirkt (23), das dann über den Blutweg in den zentroazinarischen Zellen des Pankreas seine oben beschriebene saft- und bikarbonatlockende Tätigkeit entfalten kann.

8. Säuren

Nachdem die organischen Amino- und Fettsäuren in den Kapiteln 5 und 6 abgehandelt worden sind, soll nun auf die anorganischen Säuren, vor allem die Salzsäure, eingegangen werden.

Der durch einen Säurereiz im Duodenum sezernierte Pankreassaft wurde als extrem fermentarm beschrieben (3). Auf alle Fälle tritt der Enzymgehalt des unter diesen Voraussetzungen zur Ausschüttung gebrachten Bauchspeichels ganz in den Hintergrund (9, 16) im Vergleich zu seinem hohen Flüssigkeits- und Bikarbonatgehalt (3, 9), so dass man von einer Sekretinwirkung der Säuren sprechen kann (9, 16, 18).

Tatsächlich kommt es nach Pyloruspassage hauptsächlich der Salzsäure zu einer kräftigen Ausschüttung von Sekretin (1, 23) und in ganz geringem Masse auch von Pankreozymin (1), so dass die Magensalzsäure wohl als das physiologi-

sche Stimulans der Sekretinabgabe anzusprechen ist (19).

Wurden diese Geschehnisse im Experiment durch HCl-haltige Tropfinfusionen nachgeahmt, so führte das ebenfalls zu einer vermehrten Sekretinproduktion (1).

So ist es auch verständlich, dass nach Gastrektomie die Magensalzsäure als natürlicher Reiz für die Sekretin- und Pankreozyminbildung fehlt (80).

Während die mangelhafte Pankreozyminproduktion durch ein vermehrtes Eingreifen der nervi vagi zum grössten Teil ausgeglichen werden kann, gibt es für das Sekretin keine Ersatzsubstanzen oder -mechanismen, so dass das Pankreas bei eingeschränkter Sekretinproduktion eine Stimulierung der Wasser- und Bikarbonatbildung und -sekretion entbehrt, auch wenn die Sekretionsautonomie eine gewisse Bauchspeichelsekretion gewährleistet.

Die Frage, ob ausser dem indirekten Eingreifen der Säuren in die Pankreassaftsekretion über die Sekretinlockung noch ein unmittelbares Wirksamwerden dieser Substanzen in den Sekretbildungsvorgängen der Bauchspeicheldrüse angenommen werden kann, bedarf noch weiterer klärender Untersuchungen.

9. Galle und Gallensalze

Ein gewisser Einfluss der Galle auf die Pankreassaftsekretion ist verschiedentlich diskutiert worden.

Es fand sich nämlich, dass konzentrierte Galle sowohl nach Sekretin- als auch nach Histamininjektionen vermehrt ins Duodenum abgegeben wurde, und dass die Galleausschüttung imstande war, die Sekretinwirkung zu aktivieren (27).

Andere Untersuchungen ergaben jedoch nur eine Steigerung der Bauchspeichelsekretion durch die Galleflüssigkeit in schwerem Schockzustand oder bei stark gesenktem Blutdruck (27).

Versuche an Ratten und Hunden, die Pankreassaftsekretion mit Gallensalzen zu steigern, erbrachte kaum einen Einfluss dieser Substanzen auf die Ruhesekretion der Drüse (69). Wurde der Saftstrom dieses Organs jedoch vorher mit Sekretin angeregt, so erhöhte das Salz die Bauchspeichelmenge auch noch nach doppelseitiger Vagotomie (69). Verschiedene Gallensalze zeigten graduelle Unterschiede in ihrer pankreotropen Wirkung (69).

Interessant ist die Beobachtung, dass die Bauchspeichelsekretion bei gleichzeitiger und gemischter Verabfolgung von Sekretin und Salz keine Aktivierung sondern sogar eine Minderung erfuhr (69).

10. Narkotika

Nach intravenöser Gabe verschiedener Narkotika wurde als Ausdruck für einen veränderten Pankreassaftfluss der Druck im Pankreasgangsystem gemessen (73).

Es zeigte sich, dass Morphin, Dihydromorphinon und Methodon den Bauchspeichelfluss nicht anzuregen vermögen (73), wohl aber Apomorphin und Meperidin (Dolantin), die eine Druckerhöhung von 80 bzw. 100 % erzeugten (73).

Auf welchem Wege Apomorphin in die Pankreassaftsekretion eingreift, ist noch nicht ermittelt worden.

Dolantin hat ausser seiner narkotischen Wirkung noch eine vasodilatatorische Komponente, was zu der Vermutung führte, dass dieser Stoff über eine Durchblutungssteigerung eine Aktivierung der Stoffwechselvorgänge in den Drüsenzellen und dadurch eine Steigerung der Pankreassaftsekretion auslöst (73).

Der Barbitursäureabkömmling Mebarbital bewirkt einen relativ starken Anstieg von Saftvolumen, Pankreasproteid- und -amylasekonzentration (70).

Urethan dagegen ist nur von mässigem Einfluss auf Saftmenge und Eiweisskonzentration; die Amylasekonzentration im Pankresssekret steigert es allerdings stärker als Mebarbital (70).

Diese Ergebnisse geben einen Hinweis dafür, dass in Tierversuchen, die sich mit der äusseren Pankreassekretion befassen, Urethan das Narkotikum der Wahl und auch dem Äther, der in dieser Situation meistens benutzt wird, vorzuziehen ist (70).

Schon Claude Bernard erreichte mit der Applikation von Äther in den Magen seiner Ratten eine Steigerung der Pankreassaftsekretion (70).

Schon beim Einatmen von Äther steigen Saftmenge und Enzymkonzentration des Bauchspeichels rasch an (70).

Die Reizwirkung von Äther auf die Sekretionsvorgänge im Pankreas beruht vor allem in einer reichhaltigen Fermentausschüttung (Diastase, Trypsin, Lipase) (72).

Vermutlich fördert dieses Narkotikum die Ausschüttung hormonaler Reizstoffe aus der Duodenalschleimhaut, wobei in erster Linie an Pankreozymin zu denken ist, da die Wirkung von Äther und Pankreozymin sich in etwa entspricht (72).

Aller Wahrscheinlichkeit nach setzt Äther ausserdem noch einen nervösen

Impuls (72).

Äther ist somit die einzige Substanz, die ihren Einfluss am Pankreas durch hormonale Vermittlung geltend macht. Der Übersichtlichkeit halber wurden die Narkotika aber insgesamt an dieser Stelle abgehandelt.

b. Fermentativ vermittelte Einflussnahme

Wie anfangs bereits erwähnt wurde, beruht eine der Hauptaufgaben der Pankreaszellen darin, die Umwandlung von CO_2 zu Bikarbonat zu vollziehen, das für die Neutralisation bzw. Alkalisierung des sauren Magensaftes von grosser Bedeutung ist (48).

Dieser Umbau geschieht wahrscheinlich in den zentroazinären Zellen der Drüse und mit Sicherheit unter dem Einfluss eines auch im übrigen Körper weit verbreiteten Fermentes, der Carboanhydrase (48).

Wird diese Reaktionskette an irgendeiner Stelle unterbrochen, so resultiert daraus eine erhebliche Veränderung der Pankreassaftzusammensetzung.

1. Sulfonamide

Es hat sich gezeigt, dass Sulfonamide eine ausgeprägte Inhibition der Elektrolytsekretion der Bauchspeicheldrüse auslösen (47, 48). Sie greifen speziell die Carboanhydrase an und verhindern damit die durch dieses Ferment katalysierte Bikarbonatbildung.

Da die Flüssigkeit in Koppelung an die Bikarbonate sezerniert wird, ist es verständlich, dass durch Verabfolgung von Sulfonamiden, z.B. Azetazolamid (47), eine hochgradige Minderung der basalen wie auch der durch Sekretin stimulierten Wasser- und Bikarbonatsekretion erreicht wird (47, 48).

Die Enzymproduktion bleibt dabei unbeeinträchtigt (47), denn die Carboanhydrase greift ja nicht in die Fermentproduktions- und -sekretionsvorgänge ein.

2. Diamox

In zahlreichen Versuchen am Tier wie auch am Menschen (50) hat sich gezeigt, dass die durch das Ferment Carboanhydrase in den zentroazinären Zellen vollzogene Hydratation von Kohlendioxyd durch ein Sulfonamidderivat ohne bakteriostatische Wirkung (50), Diamox (2-acetylamino-1, 3, 4-thiodiazol-5-sulfonamid), um ein Vielfaches stärker (bis zu 400 %, 48) gehemmt wird als durch

Sulfonamide selbst (14, 15, 23, 48, 49, 50, 51).

Die Herabsetzung des Pankreassaftvolumens erreichte Werte von 95 % (48), und die Bikarbonatsekretion wurde um 60 (48) bis zu 97 % (14) vermindert. Da beide Werte also in gleichem Masse beeinträchtigt werden, bleibt die Bikarbonatkonzentration im Bereich der Norm (15).

Diese Abnahme der Elektrolytsekretion (23) wurde sowohl im Ruhezustand als auch an der mit Sekretion stimulierten Pankreastätigkeit beobachtet (15).

Für die Tatsache, dass kein restloses Versiegen der Elektrolytsekretion durch Diamox erreicht wird, fand man verschiedene Erklärungen.

Einmal wäre es denkbar, dass die Carboanhydrase in grossem Überschuss in der Drüse vorhanden ist, dass sie also niemals ganz inaktiviert werden kann (48).

Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass das Bikarbonat zu ganz geringen Prozentsätzen auch ohne das Enzym gebildet wird oder dass es als solches in geringfügigem Ausmass direkt aus dem Blut in die Pankreasgänge hineindiffundieren kann (14).

Der Kalium- und Natriumgehalt des Bauchspeichels erfuhr durch Diamox keine Veränderung (15, 19), und auch die Enzymproduktion der Drüse wurde von der Inhibition nicht betroffen (15, 49, 50). Durch die Volumenminderung des Bauchspeichels kam es allerdings sekundär zu einer scheinbaren Drosselung der Enzymausschüttung (15).

Es wird vermutet, dass die Carboanhydrase ausser in den zentroazinären Zellen auch im übrigen Gangsystem wirksam wird und zwar dadurch, dass sie den Bikarbonat-Chlor-Austausch zwischen den Pankreasgängen und den sie umgebenden Blutgefässen fördert (49). Es konnte nämlich gezeigt werden, dass dieser Vorgang ebenfalls durch Diamox gehemmt wird (49).

Der Vorteil von Diamox als Therapeutikum beruht darin, dass es wenig Nebenerscheinungen verursacht (15) und auch in grossen Dosen nicht toxisch ist (50). Es muss allerdings auch hoch dosiert werden, um seine Wirksamkeit entfalten zu können, so dass es wahrscheinlich vor seinem Eingreifen in den Drüsenzellen konzentriert wird (49).

Diamox kann über längere Zeiträume gegeben werden, und nach dem Absetzen dieses Präparates tritt eine völlige Normalisierung der Bauchspeichelsekretion ein (50).

Diamox findet therapeutische Anwendung vor allem bei Pankreasfisteln,

wo es die Elektrolytverluste um 25-50 % herabzusetzen imstande ist (51). Ausserdem beschleunigt es den Schluss und das Abheilen von Pankreasfisteln (51).

c. Nervös vermittelte Einflussnahme

Den Abschluss des Kapitels über die Möglichkeit, eine Veränderung der Pankreassaftsekretion humoral auszulösen, sollen einige Substanzen bilden, die den Parasympathicus bzw. den Sympathicus in ihrer pankreatotropen Wirkung entweder potenzieren oder abschwächen bzw. ganz ausschalten.

Der Reiz wird in diesem Fall also jeweils humoraler Natur sein, die Erregungsleitung mit nachfolgenden Auswirkungen am Pankreas aber nervös erfolgen.

1. Parasympathomimetika

Die zentrale Erregung des nervus vagus mittels einer durch Insulin ausgelösten Senkung des Blutzuckers wie auch die periphere Vagusreizung durch verschiedene Stimulantien lösen experimentell und klinisch (9) am Pankreas die erwarteten Veränderungen aus, nämlich eine ausgeprägte Steigerung der Enzymmenge und -konzentration im Bauchspeichel ohne Beeinträchtigung der Bikarbonatsekretion und des Saftvolumens (9, 17, 39).

Als parasympathomimetisch aktive Substanzen erwiesen sich Acetylcholin (39), Prostigmin (75), Pilocarpin (17), Mecholyl (3, 9), Urecholin (9, 39), Acetyl- β -Methylcholin (17), Carbamylmethylcholin (17) und Methacholin (39).

Eine Zunahme des Saftflusses parallel zu der Steigerung der Enzymmenge im Bauchspeichel konnte dadurch erreicht werden, dass zusammen mit einem Parasympathomimetikum kleine Sekretindosen gegeben wurden (17). Grössere Mengen Sekretin bewirkten in diesem Zusammenhang entweder gar keine Veränderung oder sogar eine Minderung von Saftvolumen und Bikarbonaten (17).

Parasympathomimetika und mässige Sekretindosen lösen also -wahrscheinlich in verschiedenen Zelltypen- die für sie jeweils spezifischen Reizmechanismen zur Produktions- und Sekretionsaktivierung der Bauchspeicheldrüse aus (17, 39).

2. Parasympatholytika

Atropin ist schon sehr lange als den Vagus blockendes Agens bekannt. Man weiss, dass es an den parasympathischen Nervenendigungen Acetylcholin von seinem Angriffspunkt zu verdrängen vermag.

Atropin setzt, wie nicht anders zu erwarten, vor allem die ekbolische Pankreastätigkeit herab (1, 17, 44, 51); es mindert aber auch den hydrokinetischen Saftfluss der Bauchspeicheldrüse dadurch, dass es die Bildung und Freisetzung der Magensalzsäure blockiert, die dann als natürliches Stimulans für die Sekretinausschüttung fehlt (1, 44, 51).

Diese Membranveränderung der Azinusepithelzelle hindert nun höher molekulare Stoffe wie z.B. die Pankreasenzyme daran, einerseits ins Blut und andererseits ins Ganglumen abzuwandern, so dass es zu einer Anstauung von Pankreasfermenten im Drüsengewebe und somit zu einer Volumenhypertrophie des Organs kommt (45).

Wird Atropin in grossen Dosen über sehr lange Zeiträume hinweg gegeben, so wirkt die Fermentanstauung innerhalb der Drüsenzellen von sich aus hemmend auf die Synthese weiterer Enzyme (45).

Ausserdem können durch die Permeabilitätsminderung an den Azinuszellmembranen die für die Enzymsynthese erforderlichen energieliefernden Substanzen nicht mehr in das Zellinnere transportiert werden (45).

Die Ganglienblicher Banthin und Probanthin erwiesen sich ebenfalls als potente Parasympatholytika; sie hemmen in starkem Masse die Enzymsekretion der Bauchspeicheldrüse und setzen ausserdem die Reaktionsfähigkeit des Organs auf humorale Reizstoffe wie Sekretin herab (1, 33, 43). Nebenerscheinungen verbieten allerdings die breitere Anwendung dieser Substanzen als Therapeutika (1).

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass anticholinergische Piperidyl-Substanzen noch stärkere Inhibitoren der Pankreassaftsekretion sind als Atropin und Banthin (17, 65). Die Erfahrung, dass diese Substanzen kaum Nebenwirkungen verursachen, lässt sie als geeignet für die Pankreatitistherapie erscheinen (17, 65).

Die Substanzen bewirken nicht nur eine kräftige Hemmung der Enzymsekretion sondern auch eine Sekretvolumenminderung bis zu Werten von 95 % (17, 65).

Diese Beobachtung lässt Zweifel an der Theorie von getrennten hormonalen und nervösen Reizmechanismen in der Bauchspeichelsekretion aufkommen und macht eher eine Abhängigkeit beider Systeme voneinander wahrscheinlich (65).

Priamide, ein bei akuter Pankreatitis angewandtes schmerzlinderndes Vagolytikum, reduziert bei subcutaner Injektion nach einer Latenzzeit von etwa

10 Minuten über längere Zeit die Basalsekretion und den durch Sekretin stimulierten Pankreassaftfluss (63, 64). Parallel zu der Volumenminderung erfolgt auch eine Abnahme der Bikarbonatmenge sowie eine Verringerung der Lipase- und Trypsinausscheidung ohne Beeinträchtigung der Fermentaktivitäten (63, 64).

3. Sympathomimetika

Sympathomimetische Substanzen, deren Prototyp das Adrenalin darstellt, hemmen die Pankreassaftsekretion sowohl quantitativ als auch qualitativ (17).

Ephedrin wurde aus diesem Grunde zur Beschleunigung des Verschlusses von Pankreasfisteln therapeutisch mit Erfolg angewandt (17).

Darauf, dass diese Substanzen vielleicht über eine Abnahme der Blutzufuhr zum Pankreas an der Drüse wirksam werden, wurde bereits hingewiesen.

Im Anschluss an die egehende Behandlung hormonaler, nervöser, vaskulärer und humoraler Regulationsmechanismen sollen nun auch in Kürze die Auswirkungen besprochen werden, die Veränderungen in Sauerstoffgehalt und Körper- bzw. Organtemperatur auf die physiologische Tätigkeit des Pankreas haben.

V. DER EINFLUSS VON SAUERSTOFF AUF DIE PANKREASSAFTSEKRETION

Wie sich durch in vivo- und in vitro-Versuche am Pankreas nachweisen liess, steigt der Sauerstoffverbrauch des Organs mit zunehmender Sekretionsaktivität (23).

Nach einer Sekretininjektion erreichte der O_2 -Verbrauch etwa gleichzeitig mit der Bauchspeichelmenge sein Maximum; er fiel dann aber langsamer wieder ab als die Saftmenge und erreichte erst etwa 15-30 Minuten später als das Volumen wieder seinen Ausgangswert (23).

Das Pankreas belädt sich also während jeder Sekretionsphase mit einer gewissen Sauerstoffschuld, die aber unter normalen Bedingungen ohne weiteres toleriert wird und in der kompensatorischen Ruhephase ausgeglichen werden kann (23).

In Untersuchungen am Tier und am Menschen erwies sich extremer Sauerstoffmangel, auch wenn er nur kurze Zeit andauerte, als stark inhibitorisch sowohl auf die Enzymmenge als auch auf das Volumen und die Bikarbonatmenge

des Bauchspeichels (68). In Kontrollversuchen konnte die Bikarbonatsekretion nach gleichzeitiger Gabe von alkalisierenden Salzen wieder ganz minimal gesteigert werden (68).

Wurden die Sauerstoffverhältnisse der Atemluft und folglich auch für das Pankreas wieder normalisiert, so erholte sich die Bikarbonatsekretion rascher als die Enzymausschüttung, was darauf schliessen lässt, dass eine stärkere Empfindlichkeit der Enzymsynthesevorgänge gegenüber Veränderungen des Sauerstoffgehaltes im Blut besteht als bei der Bikarbonatbereitung (68).

Die Versuche scheinen ausserdem darauf hinzudeuten, dass sich der für gewöhnlich bei Sauerstoffmangel im Organismus beobachtete Ausgleich des Säure-Basen-Verhältnisses nicht auf das Pankreas erstreckt.

VI. DER EINFLUSS DER KÖRPERTEMPERATUR AUF DIE PANKREASSAFTSEKRETION

Die lokale Temperatur ist bekanntlich von entscheidender Bedeutung für die Geschwindigkeit vieler Reaktionen, sowohl im physiologisch-chemischen Experiment als auch im lebenden Organismus.

Da im Pankreas in stärkerem Masse als in den meisten Körperzellen enzymatisch gesteuerte Reaktionen ablaufen, ist es interessant, ihre Beeinflussbarkeit durch Temperaturschwankungen zu untersuchen.

In Versuchen, die an Hunden vorgenommen wurden, zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit des Saftvolumens von der Körpertemperatur (58, 59), Ausgehend von einem Sekretionsoptimum bei 38°C führten fortlaufende Unterkühlung und Überwärmung zu einer Abnahme der Sekretionsleistung der Drüse, die bei 28°C bzw. 43°C schliesslich ganz versiegte (58).

Wurde vor Versuchsbeginn Sekretin gespritzt, so äusserte sich die Temperaturabhängigkeit des Organs in der abgewandelten Stärke, mit der es den Reiz zu benatworten instande war (58, 59). Ein völliges Stagnieren des Bauchspeichels war unter diesen Umständen erst bei einer Unterkühlung auf 19-20°C erreicht, was dadurch erklärt werden kann, dass die Sekretion bereits auf einem höheren Niveau begonnen hat und demzufolge einer stärkeren hypothermischen Belastung bis zum völligen Stillstand ausgesetzt werden muss (59).

Wurde die Körpertemperatur nach Sekretininjektion erhöht, so resultierte daraus keine merkliche Veränderung der Pankreassaftsekretion (58).

Die Konzentrationen von Amylase, Lipase und Trypsin zeigten keine Beeinflussbarkeit durch Veränderungen der Körpertemperatur (58).

Was die relative Thermostabilität der Enzymsynthese bewirkt, ist nicht bekannt; man sollte eigentlich annehmen, dass gerade dieses sonst so empfindliche System auch durch Temperaturschwankungen eine Beeinträchtigung erfahren kann.

F. BEFÖRDERUNG DES SAFTES DURCH DAS GANGSYSTEM

Nachdem in den vorausgehenden Kapiteln ein Einblick in die vielgestaltige Einflussnahme extrapankreatischer Geschehnisse in die Bereitung und Ausschüttung des Bauchspeichels gegeben wurde, soll zum Abschluss der Transport des Pankreassaftes durch das abführende Gangsystem bis zu seinem Übertritt ins Duodenum näher untersucht werden.

Wie anfangs bereits angedeutet wurde, teilt man das System der sekretabführenden Gänge in folgende Abschnitte ein: zentroazinäre Zellen, Schaltstücke, Nebenausführungsgänge und Hauptausführungsgang.

Zu den von den peripher gelagerten Funktionseinheiten, den Azini, synthetisierten und ins Lumen abgesonderten Enzymen gesellt sich anschliessend das Bikarbonat, das in unmittelbarer Nachbarschaft von den Azinuszellen in den zentroazinären Zellen gebildet wird.

Betrachtet man das Sekret zu diesem Zeitpunkt, so imponiert sein relativ hoher Gehalt an Bikarbonaten und seine geringe Chlormenge.

Während man früher der Ansicht war, dass eine Umgestaltung des Bauchspeichels sich durch ein Hinzukommen verschiedener Substanzen (10) oder durch seine Vermischung mit einem Plasmaultrafiltrat (13) vollzieht, denn es ist auffällig, dass der Anionengehalt des Pankreassaftes isotonisch mit dem des Blutes ist, hat man diese Mischungsthese fallengelassen zugunsten der Vorstellung, dass in den Drüsengängen ein Austausch zwischen dem Bikarbonat des Bauchspeichels und dem extraduktulär in den Blut- und Lymphbahnen sich befindlichen Chlor stattfindet (10, 13).

Bei diesem Vorgang, in dem die Gangwände als anionendurchlässige Membranen fungieren, während sie für Kationen relativ undurchlässig sind, wird also nur die Anionenqualität, nicht die -quantität verändert (13).

Man ist heute weitgehend der Meinung, dass die Carboanhydrase auch in diesem HCO_3^- - Cl^- -Austausch eine Rolle spielt (13).

Das Ausmass, in dem sich dieser Austausch vollzieht, ist zwar veränderlich, aber doch nur bis zu einem gewissen Grade, so dass bei sehr hohen Sekretionsraten auch die Bikarbonatmenge im Pankreassaft stark ansteigt, während die Chlorionenmenge niedrig gehalten ist (13).

Entscheidend ist, dass die Summe beider auch bei veränderter Sekretionsleistung der Bauchspeicheldrüse eine relativ konstante Grösse darstellt (13).

Der Druck, der im Pankreasgangsystem messbar ist, ist die Resultante aus Sekretion und Resorption (74). Überwiegt die Resorption, so wird sich daraus ein Druckabfall im Ganglumen ergeben, wogegen ein Druckanstieg auf eine vermehrte Sekretion schliessen lässt.

Der Wert, den man nach Einführen eines Manometers in die Bauchspeicheldrüsenausführungsgänge erhält, ist demnach nicht Ausdruck für den Druck, gegen den die Sekretion oder mit dem die Resorption erfolgt, sondern kann immer nur die Summe beider Vorgänge darstellen (74).

Mit seinem Einströmen in die grossen Ausführungsgänge hat der Pankreassaft weitgehend seine endgültige Zusammensetzung erhalten.

Während der ductus Wirsungianus in den meisten Fällen mit dem ductus choledochus in der papilla Vateri ins Duodenum einmündet, ist der accessori-sche ductus Santorini meist etwas oberhalb dieser Stelle in den Zwölffingerdarm eingepflanzt (9).

Neben dieser typischen anatomischen Situation gibt es zahlreiche Variationsmöglichkeiten, die aber grösstenteils funktionell ohne Bedeutung sind mit der Ausnahme, dass der ductus Wirsungianus und choledochus das Duodenum über ein gemeinsames Endstück, die ampulla Vateri, erreichen, so dass über eine kurze Strecke Galle und Bauchspeichel miteinander vermischt sind (9).

Der Galle- und Bauchspeichелеinstrom in den Dünndarm steht unter der Kontrolle des aus glatten Muskelfasern aufgebauten sphincter Oddi. Er wird unterstützt von der glatten Zirkulärmuskulatur, die die gemeinsame Einmündungsstelle umschlingt, sowie von glatten Muskelfasern, die getrennt um jeden der beiden Gänge verlaufen. Zusätzlich ist eine gewisse Kontrolle dadurch möglich, dass der ductus Wirsungianus und choledochus schräg zu dem Faserverlauf der glatten Dünndarmmuskulatur ins Duodenum einmünden (9).

Erregt werden die glatten Muskelfasern einerseits natürlich autonom-nervös, sie stehen andererseits aber auch unter dem Einfluss hormonaler, mechani-

scher und chemischer Stimuli. Ein Anstieg des Sphinctertonus wurde auch in Gegenwart gewisser pharmakologisch wirksamer Substanzen wie beispielsweise Parasympathomimetika, Morphin und Alkohol beobachtet (9).

Diese Arbeit hatte es sich zur Aufgabe gemacht, einen Einblick in die Physiologie der Bauchspeicheldrüse zu geben und, wenigstens skizzenhaft, die Situation zu umreißen, die die Drüsen im Organismus innehat.

Die Vielzahl und Vielseitigkeit der Reizmechanismen, die für die Pankreassaftsekretion von Bedeutung sind, darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Regulation der Bauchspeicheldrüsensekretion ein komplexes Geschehen ist, dessen einzelne Komponenten nicht isoliert eingreifen, sondern in wechselweiser Beziehungnahme synergisch oder antagonistisch den Funktionszustand der Drüse bestimmen.

Erst dadurch ist das Pankreas in der Lage, den unablässig veränderten Anforderungen, die an seine Leistungsfähigkeit gestellt werden, voll zu entsprechen.

An dieser Stelle sei es mit gestattet, Herrn Professor Dr. M. M. Forell für die Überlassung des Themas und für seine freundliche und grosszügige Unterstützung bei der Beschaffung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Fachliteratur von Herzen Dank zu sagen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. H.Doubilet, L.Fishmann:
Human biliary-pancreatic secretion;
Am.J.Gastr.35, 5, 1961.
2. J.D.Kepes: External pancreatic secretion;
Gastroent.31, 1956.
3. V.Becker; Sekretionsstudien am Pankreas;
G.Thieme Verlag, Stuttgart 1957.
4. R.Ekholm, T.Zelander, Y.Edlund:
The ultrastructural organisation of the rat exocrine pancreas.
1. acinar cells;
J.Ultrastruct.Res.7, 8, 1962.
5. R.Ekholm, T.Zelander, Y.Edlund:
The ultrastructural organisation of the rat exocrine pancreas.
2. Centroacinar cells, intercalary and intralobular ducts;
J.Ultrastruct.Res.7, 8, 1962.
6. T.Zelander, R.Ekholm, Y.Edlund:
The ultrastructural organisation of the rat exocrine pancreas.
3. intralobular vessels and nerves;
J.Ultrastruct.Res.7, 8, 1962.
7. R.Ekholm, Y.Edlund, T.Zelander:
The ultrastructure of the rat exocrine pancreas after brief
ethionine exposure;
J.Ultrastruct.Res.7, 8, 1962.
8. H.Warshawasky, C.P.Leblood:
Synthesis and migration of proteins in the cells of the exocrine pancreas as revealed by specific activity determination from radioautographs;
J.Cell.Biol.16, 1, 1963.
9. D.A.Dreiling: Twenty five years of progress of physiology of pancreatic secretion;
Am.J.Dig.Dis.4, 1959.

10. D.A.Dreiling, H.D.Janowitz:
The elektrolyte secretion of the pancreas. A. new hypothesis of the mechanism of secretion by the pancreas;
Proc. World. Congr. Gastr. Washington 1959.
11. A.Dreiling, H.D.Janowitz:
Elektrolyte secretion by the human pancreas. The effect of Diamox, ACTH and disease;
Am.J.Dig Dis.4, 1959.
12. J.H.Baron, C.V.Perrier, H.D.Janowitz, D.A.Dreiling:
Maximum alkaline (bicarbonate) output of the dog pancreas;
Am.J.Phys.204, 2, 1963.
13. S.Dikstein, D.Birnbaum:
The mechanism of external pancreatic secretion;
Experientia 16, 8, 1960.
14. F.Hollander, D.Birnbaum:
The role of carbonic anhydrase in pancreatic secretion;
Tr.N.Y.Acad.Sci.15, 1952.
15. D.A.Dreiling, H.D.Janowitz:
The effect of a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox, on human pancreatic secretion;
Gastroenterology 29, 1955.
16. A.A.Harper: Physiologic factors regulating pancreatic secretion;
Gastroenterology 36, 1959.
17. Ch.Debray, Ch.Vaille, J. de la Tour, Cl.Rozé, M.Souchard:
Régulation de la sécrétion pancréatique externe état actuel;
Sem.Hop.38, 63, 11, 1962.
18. A.Delcourt: Les modificateurs de la sécrétion exocrine du pancréas et leur action sur les activités enzymatiques sanguines d'origine pancréatique.
Ann.Soc.Roy.Sci.Med.Natur.BruX.14, 1961.
19. W.A.Bayliss, E.H.Starling:
The mechanism of pancreatic secretion;
J.Phys.28, 1902.

20. G. Agren, H. Lagerlöf:
The pancreatic secretion in man after intravenous administration of secretin.
Act. Med. Scand. 90, 1936.
21. J. E. Jorpes, V. Mutt:
On the biological activity and amino acid composition of secretin;
Ac. chem. Scand. 15, 1961.
22. D. Debray, C. Vaille, J. de la Tour, C. Rozé, M. Souchart:
Action des sécrétines du commerce sur la sécrétion pancréatique externe du rat;
J. Phys. (Paris) 54, 1962.
23. M. I. Grossman: The physiology of secretin;
Vit. Horm. 16, 1958.
24. C. C. Wang, M. I. Grossman, A. C. Ivy:
Effect of secretin and pancreozymin on amylase and alkaline phosphatase secretion by the pancreas in dogs;
Am. J. Phys. 154, 1948.
25. J. E. Jorpes, V. Mutt:
Die Anwendung von Sekretin und Cholecystokinin-Pankreozymin;
Kli. Wo. 40, 13, 1962.
26. D. A. Dreiling: Effect of histamine and histalog (gastramine) on the pancreatic secretion;
Gastroent. 27, 3, 9, 1954.
27. H. I. Tankel, J. J. Lesters, A. Richman, F. Hollander:
A study of the pancreatic response to histamine in dogs with total gastrectomies;
Gastroent. 32, 1957.
28. D. A. Dreiling, H. D. Janowitz, H. Rolbin:
Effect of ACTH and adrenocortical steroids on external pancreatic secretion in man;
N. Engl. J. Med. 258, 3, 1958.

29. B.L.Baker, H.W.Clapp, C.R.Annable, M.M.Dewey:
Elevation of proteolytic activity in the pancreas of hypophysectomized rats by hormonal therapy;
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.108, 10, 1961.
30. A.Sesso, L.G.Oliverio:
The anabolic action of cortisone upon the exocrine pancreas of the suckling rat;
Act.Phys.Lat.Am.9, 1959.
31. A.Delcourt, G.Voordecker:
A propos des effets de la cortisone et la prednisone sur la fonction exocrine du pancréas;
Act.Gastr.Bel.22, 1, 1959.
32. D.A.Daugharty, J.F.Sullivan, G.E.Gautner:
Effect of cortisone on ethionine induced pancreatitis in the rat;
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.101, 8-9, 1959.
33. R.B.Pfeffer, J.W.Hinton:
Some relationships between adrenal medullary and cortical substances and exocrine function of the pancreas in man;
Gastroent.31, 1957.
34. A.Baisset, J.P.Lesbre, P.Montastruc:
Action des extraits posthypophysaires sur les sécrétions digestives. III. Inhibition de la sécrétion pancréatique.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 157, 6, 1963.
35. D.A.Dreiling, H.D.Janowitz, U.P.Hämmerli, D.Marshall:
The effect of glucagon on the exocrine pancreatic secretion in man;
J.Mount Sinai Hosp.N.Y.25, 3, 1958.
36. H.Necheles:
Effects of glucagon on the external secretion of the pancreas;
Am.J.Phys.191, 1957.
37. L.M.Sreebny, B.S.Kraus, B.Wanamaker:
The effect of propylthiouracil on the exocrine glands;
Endocrin.70, 1, 1962.
38. T.M.Lin, R.S.Alphin:
Vagal secretory nerves for pancreatic secretion in the rat;
Am.J.Phys.197, 1959.

39. T.M.Lin, A.C.Alphin:
Relation of secretin to the parasympathetic mechanism for
pancreatic secretion;
Am.J.Phys. 189, 1957.
40. D.A.Dreiling, L.Duckermann, F.Hollander:
The effect of complete vagisection and vagal stimulation on
pancreatic secretion;
Gastroent. 20, 1952.
41. H.I.Tankel, F.Hollander:
Effect of vagotomy on pancreatic secretion;
Am.J.Phys. 193, 2, 1958.
42. B.Pfeffer, H.E.Stephenson, J.W.Hinton:
The effect of thoracolumbar sympathectomy and vagus resec-
tion on pancreatic secretion;
Ann. Surg. 136, 1952.
43. W.W.Shingleton, B.Fawcett, J.S.Vetter:
Pancreatic secretion and response to secretin after vagotomy
and sympathectomy (effect of banthine, quaternary ammo-
nium compound); Surg. For. 1950, 1951.
44. J.R.Thistlethwaite:
The effect of banthine, vagotomy and subtotal gastrectomy
upon pancreatic secretion;
Surg. Gyn. Obs. 93, 1951.
45. K.Heinkel, H.Rubin:
Untersuchungen über den Einfluss von Atropin auf die Fer-
mentbildung im Pankreas;
Z. Ges. Exp. Med. 136, 1963.
46. A.A.Harper, C.Kidd, T.Scratcherd:
Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion
and gastrointestinal motility;
J.Phys. (London) 148, 10, 1959.
47. A.Delcourt, G.Voordecker, P.Wettendorff:
Les facteurs inhibiteurs de la sécrétion exocrine du pancréas;
Rev. Int. Hépat. 12, 1962.

48. D. Birnbaum, F. Hollander:
The inhibition of pancreatic secretion by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox (6063);
Am. J. Phys. 174, 1953.
49. H. D. Janowitz: Control of gastric and pancreatic secretion by inhibition of carbonic anhydrase;
The Lancet 6, 1958.
50. R. N. Watman: The inhibition of human pancreatic secretion by carbonic anhydrase inhibitor.
Surg. 39, 1956.
51. M. C. Anderson, J. M. Müller, D. O. Snyder:
Depression of pancreatic exocrine secretion with a carbonic anhydrase inhibitor. Clinical observations;
Am. J. Dig. Dis. 5, 8, 1960.
52. H. D. Janowitz, H. Colcher, F. Hollander:
The carbonic anhydrase inhibition and gastric secretion;
Trans N. Y. Acad. Sci. 15, 54, 1952.
53. H. I. Tankel, F. Hollander:
The relation between pancreatic secretion and local blood flow;
Gastroent. 32, 1957.
54. R. S. Alphin, T. M. Lin:
Effect of feeding and sham feeding on pancreatic secretion of the rat;
Am. J. Phys. 197, 8, 1959.
55. J. P. Reboud, A. Ben Abdeljlil, P. Desnuelle:
Variations de la teneur en enzymes du pancréas de rat en fonction de la composition des régimes;
Biochim. Biophys. Acta 58, 1962.
56. A. Ben Abdeljlil, P. Desnuelle:
Sur l'adaptation des enzymes exocrines du pancréas à la composition du régime;
Biochim. Biophys. Acta 81, 1964.

57. P.Desnuelle, J.P.Reboud, A.Ben Abdeljlil:
Influence of the composition of the diet on the enzyme content of rat pancreas;
Ciba Foundation Symposium on the Exocrine Pancreas, 1962.
58. P.U.Symbas: Influence of body temperature variations on pancreatic secretion;
Surg.Forum 12,1961.
59. G.Chadron, D.Bonnet:
Modifications des sécrétions pancréatiques externe et salivaire au cour de l'hypothermie provoquée;
C.R.Soc.Biol. (Paris) 154, 1960.
60. J.J.Hudrock, A.Khentigan, R.Crampton, P.Vanamee, W.Lawrence:
Serotonin and pancreatic secretion;
Surg.Forum 12, 1961.
61. Z.Drapanas, E.L.Pollack:
The effect of serotonin and serotonin precursor on pancreatic secretion in the dog;
Surgery 48, 11, 1960.
62. T.Drapanas, W.K.Shim:
Pancreatic secretion in the experimental dumping syndrome;
Ann.Surg.154, 12, 1961.
63. H.Sarles, G.Gauthier:
Étude de l'action du méthyl iodure de Priamide sur la sécrétion pancréatique de l'homme;
Arch.Mal.Appar.Dig.49, 1-2, 1960.
64. M.Lande:
Utilisation d'une drogue anticholinergique sans effet atropinique au cours des affections de la chirurgie du pancréas;
Presse Med.47, 10, 1962.
65. D.A.Dreiling, H.D.Janowitz:
Inhibitory effect of new anticholinergics on the basal and secretin-stimulated pancreatic secretion in patients with and without pancreatic disease; therapeutic and theoretic implications;
Am.J.Dig.Dis.5, 7, 1960.

66. D.Kunze: Über die sekretorische Wirkung von (-)-Carnitin auf das
Pankreas des Menschen nach enteraler Applikation;
Dtsch. Ztschr. Verd. Stoffw. 23, 3-4, 1963.
67. H. T. Howat, B. Scofield:
Effect of urogastrone, enterogastrone and mepyramine ma-
leate on gastric and pancreatic secretion;
J. Phys. (London) 123, 1, 1954.
68. K. Hartiala: Effect of anoxic anoxia on pancreatic secretion;
Act. -Phys. Scand. 25, 38, 1952.
69. Y. Kuroyanagi, T. Chiles, H. Necheles:
Effect of bile salts on pancreatic secretion on the dog;
Am. J. Phys. 230, 8, 1962.
70. C. Vaille, C. Debray, J. de la Tour, C. Rozé, M. Souchard:
Influence des anesthésiques sur les sécrétions biliaire et
pancréatique;
Ann. Pharm. Franc. 19, 12, 1961.
71. C. Debray, C. Vaille, J. de la Tour, C. Rozé, M. Souchard:
Contribution à l'étude de la sécrétion biliaire et pancréa-
tique externe chez le rat;
J. Phys. (Paris), 54, 3, 1962.
72. K. Müller-Wieland:
Vergleich des Reizeffektes von Äther und Sekretin auf die
exkretorische Pankreasfunktion;
Gastroenterologia 96, 1961.
73. P. J. Healey, J. J. Byrne:
Effect of narcotic analgetics on pancreatic secretion;
Surg. For. 12, 1961.
74. J. H. Wulsin, V. E. Siler:
The intraductal secretory pressure of the pancreas in unane-
sthetized dogs;
Surg. 34, 9, 1953.
75. M. M. Forell: Störungen der Pankreassekretion und ihre Beeinflussung;
Dtsch. Med. Wo. 20, 5, 1962.

76. K. Müller-Wieland:
Die Beeinflussung der exkretorischen Pankreasfunktion durch
den Kallikrein-Inhibitor (Trasylol);
Dtsch. Ztschr. Verd. Stoffw. 21, 1, 1961.
77. D. A. Dreiling, H. D. Janowitz:
Exocrine pancreatic secretion. Effects of pancreatic disease;
Mount Sin. Hosp. N. Y. 1956, Am. J. Med. 21, 1956.
78. W. Creutzfeldt, R. Widmann:
Untersuchungen über die Funktion des exokrinen Pankreas
bei Leber- und Gallenwegserkrankungen mit Hilfe des Me-
cholyl-Äthertestes;
Kli. Wo. 34, 9, 1956.
79. Th. O. Lindenschmidt:
Sekretionsinsuffizienz des Magens und Pankreas bei Cholecy-
stopathien; Kli. Wo. 19/20, 1956.
80. A. Richman, L. J. Lester, F. Hollander, D. A. Dreiling:
The effect of subtotal gastrectomy upon external pancreatic
secretion in dogs;
Gastroent. 26, 2, 1954.
81. M. Gülzow, H. J. Trettin, K. Diwok:
Wirkung der Adrenalektomie auf die exkretorische Pankreas-
funktion;
Z. Ges. Exp. Med. 134, 1960.
82. W. Y. Chey, H. Shay, C. R. Shuman:
External pancreatic secretion in diabetes mellitus;
Ann. Int. Med. 59, 6, 12, 1963.
83. M. Schneider, H. Rein:
Physiologie des Menschen;
Springer Verlag, 1960.
84. L. Heilmeyer: Lehrbuch der Inneren Medizin;
Springer Verlag 1961.
85. Wallraff:
Leitfaden der Histologie des Menschen;
Urban u. Schwarzenberg 1958.
86. P. Karlson:
Biochemie;
G. Thieme Verlag 1961.

87. M.M.Forell, W.Dobovicnik:
Untersuchungen über den Einfluss der β -Zellen und des Insulins auf die exkretorische Fermentbildung im Pankreas;
II. Weltkongr.f.Gastroent., München 1962.
88. H.Ferner:
Über hormonale Nahwirkungen;
Dtsch.Med.Wo.35, 8, 1958.
89. B.J.Haverback, B.Dyce, H.Bundy, H.A.Edmondson:
Trypsin, Trypsinogen and Trypsin inhibitor in human pancreatic juice;
Am.J.Med.29, 3, 1960.
90. E.Werle:
Kallikrein, Kallidin and related substances;
Pergamon Press 1960.
91. V.Becker:
Histochemistry of the exocrine pancreas;
Ciba Found.Symp.of the exocrine pancreas 1962.
92. G.E.Palade, P.Siekevitz, L.G.Caro:
Structure, chemistry and function of the pancreatic exocrine cell;
Ciba Found.Symp.of the exocrine pancreas 1962.

LEBENS LAUF

Am 22. Juni 1940 wurde ich, Jutta Steffen, geb. Beckendorf, als Tochter des Tierarztes Dr. Richard Beckendorf und seiner Ehefrau Aenne, geb. Engelberg in Hoya an der Weser geboren.

Vom Jahre 1947 an besuchte ich für vier Jahre die Volksschule in Hoya und wurde anschliessend in die dortige Mittelschule umgeschult. Nach vier weiteren Schuljahren trat ich in das Gymnasium für Mädchen in Nienburg/Weser über, wo ich 1960 meine Reifeprüfung ablegte.

Das nachfolgende halbe Jahr verbrachte ich im Haushalt eines Lehrhofes in der Lüneburger Heide.

Zum Wintersemester 1960/61 begann ich das Medizinstudium an der Universität Göttingen, wo ich mich nach meinem zweiten Semester der naturwissenschaftlichen Vorprüfung mit Erfolg unterzog. Die nächsten 6 Semester -3 vorklinische und nach bestandenem Physikum auch die ersten 3 klinischen- studierte ich an der Universität München.

Seit August 1964 bin ich mit dem Doktor der Medizin, Ulrich Steffen, verheiratet, und da mein Mann im Krankenhaus in Einbeck/Hannover als Medizinalassistent tätig ist, studierte ich seit dem Wintersemester 1964/65 wieder an der Universität Göttingen. Am 27.6. 1966 beendete ich die ärztliche Prüfung in Göttingen.

87.

88.

89.

90.

91.

92.

